



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

San Vicente Mártir

**MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN ESPAÑA EN EL TRATAMIENTO
DE LA COVID-19: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autor: LUIS ABAD MARTÍNEZ

Directores: FERNANDO REVERT ROS

JULIO JOSÉ HERRERO PONS

Valencia, a 10 de mayo de 2021

ABREVIATURAS

ACE-2 – Enzima Convertidora de la Angiotensina 2

ACV – Accidente Cerebrovascular

AEMPS – Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ARN – Ácido Ribonucleico

ATC – Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química

ATP – Adenosín Trifosfato

CCST – Comité Científico para la Seguridad Transfusional

CDC – Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Estados Unidos)

CE – Comisión Europea

CHMP – Comité de Medicamentos de Uso Humano

CID – Coagulación Intravascular Diseminada

CIMA – Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS

COVID-19 – Enfermedad por Coronavirus de 2019

CRS – Síndrome de Liberación de Citoquinas

ECA – Ensayo Clínico Aleatorizado

ECDC – Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades

ECG – Electrocardiograma

ECMO – Oxigenación por Membrana Extracorpórea

EEE – Espacio Económico Europeo

EFG – Especialidad Farmacéutica Genérica

EMA – Agencia Europea de Medicamentos

ESPII – Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional

FDA – Food and Drug Administration

FR – Frecuencia Respiratoria

GM-CSF – Factor Estimulante de las Colonias de Granulocitos-Macrófagos

IDSA – Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

ISMP – Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos

IL – Interleuquina

IV – Intravenoso

JAK – Janus Quinasa

MERS-CoV – Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio

MHC – Complejo Principal de Histocompatibilidad

MHRA – Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido

MSE – Medicamentos en Situaciones Especiales

NAF – No de Alto Flujo (oxígeno)

NHS – National Health System (Reino Unido)

NIAID – National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Estados Unidos)

NIH – National Institutes of Health (Estados Unidos)

NLM – National Library of Medicine (Estados Unidos)

OMS – Organización Mundial de la Salud

PAFI – Relación entre la Presión Arterial de oxígeno y la Fracción Inspirada de oxígeno

PCR – Reacción en Cadena de la Polimerasa

PDIA – Prueba Diagnóstica de Infección Activa

RBD – Receptor Binding Domain

RBM – Receptor Binding Motif

REec – Registro Español de Estudios Clínicos

RT-PCR – Retro-transcripción acoplada a la Reacción en Cadena de la Polimerasa

SARS-CoV-1 – Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave

SARS-CoV-2 – Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2

SDRA – Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto

SpO2 – Saturación de Oxígeno

TNF – Factor de Necrosis Tumoral

UCI – Unidad de Cuidados Intensivos

UE – Unión Europea

VEGF – Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

VMI – Ventilación Mecánica Invasiva

VMNI – Ventilación Mecánica No Invasiva

ÍNDICE

RESUMEN – ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Justificación del trabajo

I.2. Enfermedad por coronavirus. Descripción

II. OBJETIVO

III. MATERIAL Y MÉTODO

IV. RESULTADOS

IV.1. Medicamentos específicos utilizados en España para el tratamiento de la COVID-19.

IV.1.1. Cloroquina/Hidroxiclороquina

IV.1.2. Lopinavir/Ritonavir

IV.1.3. Remdesivir

IV.1.4. Dexametasona

IV.1.5. Tocilizumab

IV.1.6. Sarilumab

IV.1.7. Siltuximab

IV.1.8. Anakinra

IV.1.9. Baricitinib

IV.1.10. Ruxolitinib

IV.1.11. Interferones beta-1A, beta-2B y alfa-2B

IV.1.12. Plasma de convaleciente

IV.2. Problemas de suministro

IV.3. Interacciones de medicamentos utilizados en la COVID-19

IV.4. Acceso a medicamentos en situaciones especiales: procedimiento

IV.5. Investigación clínica sobre COVID-19

V. DISCUSIÓN

VI. CONCLUSIONES

VII. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

Antecedentes: La pandemia ocasionada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, agente responsable de la COVID-19, ha supuesto un reto sin precedentes para identificar rápidamente fármacos eficaces en su tratamiento. A falta de terapéuticas específicas dirigidas contra el virus, la comunidad científica ha optado por la utilización de medicamentos comercializados para otras indicaciones en el manejo de la enfermedad.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de los medicamentos utilizados en España para el tratamiento de la COVID-19, y que requieren o han requerido condiciones especiales para su utilización según la AEMPS.

Material y método: La información bibliográfica se ha obtenido de las páginas web de organismos oficiales españoles (Ministerio de Sanidad y AEMPS), organismos institucionales extranjeros (OMS, ECDC, FDA, CDC, etc.), las principales guías de tratamiento de la COVID-19 y bases de datos de medicamentos (CIMA y Bot Plus Web). También se ha empleado Pubmed/Medline para obtener la última información disponible sobre los medicamentos revisados.

Resultados: Cloroquina/Hidroxiclороquina y Lopinavir/Ritonavir han sido descartados como tratamientos eficaces. Remdesivir está autorizado en España, aunque los resultados obtenidos son contradictorios. En sus respectivos ensayos clínicos, Dexametasona ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes graves, a diferencia del plasma de convaleciente y los interferones. Existen datos prometedores sobre Tocilizumab, Sarilumab y Baricitinib en pacientes graves. Ruxolitinib, Anakinra y Siltuximab no han recogido evidencia suficiente.

Conclusión: No se han desarrollado nuevos fármacos específicos dirigidos contra el SARS-CoV-2. Es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados que generen nueva evidencia sobre antivirales e inmunomoduladores eficaces y seguros.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Tratamiento farmacológico de COVID-19; Antiviral; Inmunomodulador.

ABSTRACT

Background: The pandemic caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus, responsible for the COVID-19 disease, has raised an unprecedented challenge to rapidly identify effective drugs for its treatment. In the absence of specific therapeutics targeted against the virus, the scientific community has opted to utilize drugs that are already marketed for other indications in managing the disease.

Objective: The aim of this review is to provide an overview of the drugs used in Spain for the treatment of COVID-19, in particular, those which require or have required special conditions for their use according to the AEMPS.

Material and method: The bibliographic information was obtained from the websites of official Spanish organizations (e.g. Ministerio de Sanidad and AEMPS), foreign institutional organizations (e.g. WHO, ECDC, FDA, CDC, etc.), the main COVID-19 treatment guidelines and drug databases (e.g. CIMA and Bot Plus Web). Pubmed/Medline was also employed to obtain the latest available information on the drugs reviewed.

Results: Chloroquine/Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir have been discarded as effective treatments. Remdesivir is authorized in Spain; however, the results obtained are contradictory. In their respective clinical trials, Dexamethasone has been shown to improve survival in severe patients, unlike convalescent plasma and interferons. There are promising data on Tocilizumab, Sarilumab and Baricitinib in severe patients. Ruxolitinib, Anakinra and Siltuximab have not collected enough evidence.

Conclusion: No new specific drugs targeting SARS-CoV-2 have been developed. Randomized clinical trials are needed to generate new evidence on effective and safe antivirals and immunomodulators.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; COVID-19 Drug Therapy; Antiviral; Immunomodulator.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Como consecuencia de la diversidad y escasa evidencia de los tratamientos que se estaban utilizando en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, el 19 de marzo de 2020 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en su página Web el documento titulado **“Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2”** ⁽¹⁾. Algunos de estos tratamientos son moléculas de nuevo desarrollo y otros son medicamentos ya autorizados en otras indicaciones. De todo ello se genera gran cantidad de información que va siendo analizada por las agencias sanitarias. Además, es necesario actualizar e informar de la forma en la que se puede acceder a estos medicamentos.

Este documento se ha actualizado en 10 ocasiones hasta la última publicación de fecha 9 de julio de 2020 y complementa los protocolos elaborados por el Ministerio de Sanidad para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

En la primera versión del documento se incluyeron los siguientes medicamentos:

- Remdesivir
- Lopinavir/Ritonavir
- Cloroquina/Hidroxiclороquina
- Tocilizumab
- Sarilumab
- Interferón Beta-1B e Interferón Alfa-2B

En la última edición de julio se añadieron 4 medicamentos más:

- Ruxolitinib
- Siltuximab
- Anakinra
- Baricitinib

No se incluyen en el documento de referencia la dexametasona y el plasma de convaleciente, sin embargo, también se han incluido en la revisión ya que hay dos notas informativas específicas de la AEMPS sobre estas terapias ^(2,3).

También se relacionan en este documento otros tratamientos en investigación para los cuales no existe ningún tipo de evidencia por el momento, por lo que no se recomienda su uso salvo en el contexto de ensayos clínicos.

Los medicamentos mencionados han sido considerados esenciales por el Ministerio de Sanidad en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19 ⁽⁴⁾. La mayoría de ellos están comercializados en España, pero no están autorizados para el tratamiento de la COVID-19 (excepto remdesivir y dexametasona), y, por ello, están **sujetos a condiciones especiales para su acceso**.

En este documento la AEMPS ya menciona los resultados sobre la falta de eficacia de alguno de estos medicamentos (Cloroquina/Hidroxiclороquina, Lopinavir/ritonavir). Estos medicamentos también han sido revisados por el interés histórico de su utilización y porque siguen realizándose estudios en combinación con otros fármacos y para otras indicaciones (profilaxis pre- o post-exposición al coronavirus).

En el manejo del tratamiento de pacientes con COVID-19 intervienen muchos profesionales sanitarios (médicos de distintas especialidades, personal de enfermería, farmacéuticos hospitalarios, etc.). Estos profesionales pueden no estar habituados al uso de estos fármacos fuera de su indicación autorizada. Por otra parte, actualmente, y con motivo de la situación excepcional por la COVID-19, hay mucho personal sanitario nuevo que no ha trabajado nunca en el medio hospitalario y requiere información práctica de estos medicamentos para un uso más seguro de los mismos. Por ello, se ha considerado de interés hacer una revisión bibliográfica de estos medicamentos, prestando especial atención a la última evidencia científica disponible y a los aspectos prácticos relacionados con la práctica clínica actual en la COVID-19:

- Requisitos y procedimiento para acceder a estos medicamentos (medicamento extranjero, ensayos clínicos, solicitud de consentimiento informado, regulación en España, etc.) y posibles problemas de suministro.
- Especialidades farmacéuticas que los contienen, dosificación oral y/o parenteral, forma de preparación y administración y posibles interacciones.
- Evidencia científica existente procedente de ensayos clínicos y estudios observacionales.
- Acceso a la ficha técnica del medicamento.

I.2. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS. DESCRIPCIÓN

I.2.1. Historia. Cronología de interés

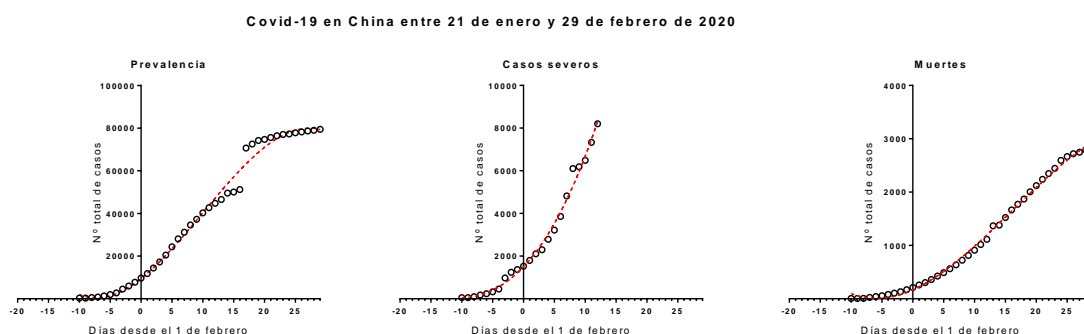
El 31 de diciembre de 2019, 27 casos de neumonía de etiología desconocida fueron informados por parte de la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan. El 7 de enero de 2020, el agente responsable del brote fue identificado por las autoridades chinas como un nuevo tipo de virus perteneciente a la familia *Coronaviridae*. Posteriormente, este virus se ha denominado SARS-CoV-2 ⁽⁵⁾.

El 12 de enero de 2020 China compartió la secuencia genética del virus con el resto de los países. Al día siguiente, Tailandia reportó el primer caso del nuevo coronavirus fuera de su país de origen ⁽⁶⁾. Llegado el día 23 de ese mes, Japón, la República de Corea y Estados Unidos también habían notificado casos dentro de sus fronteras ⁽⁷⁾. El Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC), en su informe de evaluación de riesgo del 22 de enero, calificó como “alto” el riesgo de brotes en el continente europeo ⁽⁸⁾. El 24 de enero se identificaron los 3 primeros casos en Europa, concretamente en Francia, pudiendo establecer su origen en China ⁽⁹⁾.

El 30 de enero de 2020, El Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) ⁽¹⁰⁾. El 31 de enero apareció el primer caso en España (La Gomera) ⁽¹¹⁾. El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) llamó a esta nueva enfermedad COVID-19 ⁽¹²⁾. A lo largo del 22 de febrero, las autoridades italianas reportaron un brote en Lombardía, sugiriendo

transmisión local ⁽¹³⁾. En la Figura 1 se puede apreciar el impacto de la transmisión en China durante uno de los primeros meses de pandemia, que mostraba un crecimiento exponencial en sus momentos iniciales, lo que sugería un ritmo reproductivo básico superior a 1, similar a lo que se registró con SARS-CoV-1 en 2004 ⁽¹⁴⁾.

Figura 1: Prevalencia, casos severos y muertes relativos a la COVID-19 en China entre el 21 de enero y el 29 de febrero de 2020. Fuente: OMS/WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Reports (1-40).



El 11 de marzo, el director general de la OMS declaró que la organización estaba preocupada por los alarmantes niveles de propagación de la enfermedad y su gravedad, así como de los también alarmantes niveles de inacción. De esta manera, determinaron en su evaluación que la COVID-19 podía caracterizarse como pandemia ⁽¹⁵⁾.

Consecuencia de la situación de emergencia de salud pública por la COVID-19 en España, el gobierno declaró, mediante el Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, el estado de alarma en todo el territorio español ⁽¹⁶⁾.

I.2.2. Epidemiología

I.2.2.1. Distribución geográfica y recuento de casos

A nivel mundial, a día 7 de mayo de 2021, se han notificado más de 154 millones de casos confirmados de COVID-19. En los sitios web del ECDC (<https://qap.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/COVID-19.html#global->

overview-tab) y de la OMS (<https://covid19.who.int>) se pueden encontrar recuentos de casos actualizados.

Los recuentos de casos notificados subestiman la carga total de COVID-19, ya que sólo una parte de las infecciones agudas son diagnosticadas e informadas. Estudios de seroprevalencia realizados en los Estados Unidos y Europa han sugerido que, tras contabilizar los posibles falsos positivos o negativos, la tasa de exposición previa al SARS-CoV-2, reflejada por la seropositividad, supera la incidencia de los casos notificados en aproximadamente 10 veces o más ^(17,18,19).

I.2.2.2. Transmisión

Mecanismo de transmisión animal-humano

En el momento actual no se dispone de suficiente información como para afirmar como se produjo, en los primeros casos, la transmisión del virus desde la fuente animal a humanos. Sin embargo, existen estudios efectuados sobre modelos animales en los que se observó tropismo de otros coronavirus por determinadas células del aparato respiratorio y gastrointestinal ⁽²⁰⁾. De esto se podría extraer que la supuesta transmisión entre animales y humanos habría tenido lugar a través de secreciones respiratorias o restos procedentes del tubo digestivo.

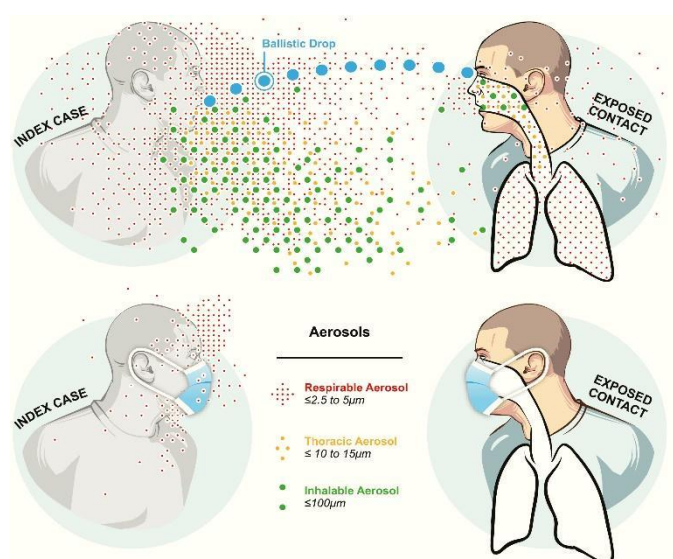
Mecanismo de transmisión humano-humano

En lo que se refiere a la transmisión entre humanos, el mecanismo está más definido. La principal vía de transmisión se da mediante el contacto e inhalación de gotas y aerosoles respiratorios procedentes del individuo enfermo, que alcanzan las vías respiratorias superiores e inferiores de la persona susceptible. Otra forma de transmisión tiene lugar de manera indirecta, mediante objetos contaminados y manos, que llegan a las mucosas respiratorias y conjuntivas del individuo sano ⁽⁵⁾. Se han descrito casos de transmisión vertical, siendo ésta poco probable ⁽²¹⁾. Aunque existen estudios en que se demostró la presencia de virus infeccioso en heces de personas enfermas por los Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-1) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV), no existe evidencia que apoye la transmisión fecal-oral en el SARS-CoV-2 ⁽²²⁾.

Transmisión por gotas respiratorias

Las secreciones respiratorias se han clasificado clásicamente según su tamaño en gotas ($\geq 5 \mu\text{m}$) y aerosoles ($< 5 \mu\text{m}$). Aun así, el comportamiento aerodinámico de cada una de ellas, incluso dentro de cada categoría, es muy distinto y obliga a ser más específicos. Esta dinámica dependiente de su tamaño puede verse en la Figura 2.

Figura 2: Emisión de gotas y aerosoles por parte del caso índice a un contacto expuesto a una distancia inferior a dos metros, con y sin mascarilla. Fuente: Milton DK. J Pediatric Infect Dis Soc 2020;9(4):413-415



Se considera que las gotas superiores a $100 \mu\text{m}$ se comportan de forma balística y descienden al suelo por la gravedad en pocos segundos, alcanzando una distancia máxima de unos dos metros. Aquellas partículas inferiores a $100 \mu\text{m}$, sin embargo, quedan suspendidas en el aire por un tiempo. De esta manera podrían ser inhaladas a más de dos metros, o incluso, más adelante en el tiempo, al permanecer suspendidas en el aire. Cabe destacar que, a menor diámetro de la partícula, mayor alcance dentro de nuestro sistema respiratorio, pudiendo aerosoles de menos de $5 \mu\text{m}$ llegar directamente a los alvéolos ⁽²³⁾.

Para que la transmisión del SARS-CoV-2 tenga lugar mediante aerosoles se deben dar las siguientes condiciones: ⁽²⁴⁾

- Que los aerosoles generados contengan microorganismos viables.

- Que los microorganismos contenidos en los aerosoles estén en cantidad suficiente y posean capacidad de generar infección.
- Que los tejidos diana sean accesibles a estos microorganismos.

Transmisión por fómites

El SARS-CoV-2 es capaz de mantenerse viable e infeccioso en forma de aerosoles durante varias horas, y en superficies durante días ⁽²⁵⁾.

Se han realizado diversos experimentos con el fin de identificar el tiempo que el virus mantiene su capacidad infectiva en distintas superficies. Un estudio logró identificar virus viable en superficie de cobre a las 4 horas, de cartón a las 24 horas, de acero inoxidable a las 48 horas y de plástico a las 72 horas. El estudio se realizó en condiciones de entre 21-23°C con un 40% de humedad y con altos inóculos del virus ⁽²⁶⁾.

Estos estudios cuentan con una limitación fundamental, siendo ésta la dificultad de simular las condiciones naturales utilizando inóculos similares a los que se encuentran en las gotas respiratorias. Pudiendo así ser difícil predecir cómo este mecanismo impacta realmente en la transmisión del virus.

Periodo de incubación e intervalo serial

El periodo de incubación medio es de 5,7 días, para la variante original y europea (primeras variantes, ver punto I.2.3, Tabla 1). A los 12,5 días, el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas ⁽²⁵⁾. Este parámetro es de especial importancia en medicina preventiva para determinar el tiempo de cuarentena que deben realizar los contactos de casos confirmados para evitar la transmisión del virus.

Se entiende por intervalo serial el tiempo entre los casos sucesivos en una cadena de transmisión. En este caso es ligeramente inferior al tiempo de incubación, siendo de unos 4-5 días ⁽²⁵⁾.

Duración de la enfermedad

Para aquellos pacientes COVID-19 con enfermedad leve, el tiempo medio que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta su recuperación es de 2 semanas. Por otro lado, cuando la enfermedad ha sido grave o crítica, este tiempo medio

aumenta a 3-6 semanas. En el caso de estos últimos, el tiempo entre el inicio de los síntomas y la aparición de clínica grave como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento ⁽²⁷⁾.

Número o ritmo reproductivo básico (R_0) del SARS-CoV-2

El número reproductivo básico R_0 es el promedio de casos secundarios a un caso conocido. El R_0 oscila entre 1,9 y 6,5 según los resultados de una revisión sistemática de 41 estudios realizados durante la epidemia en Wuhan ⁽²⁸⁾. En Italia, un estudio realizado durante el primer mes de la epidemia estimó un valor para R_0 de entre 2,5 y 3. De este mismo estudio se apreció como las medidas de salud pública y distanciamiento físico tuvieron un importante impacto en la disminución del R_0 ⁽²⁹⁾.

Periodo infectivo

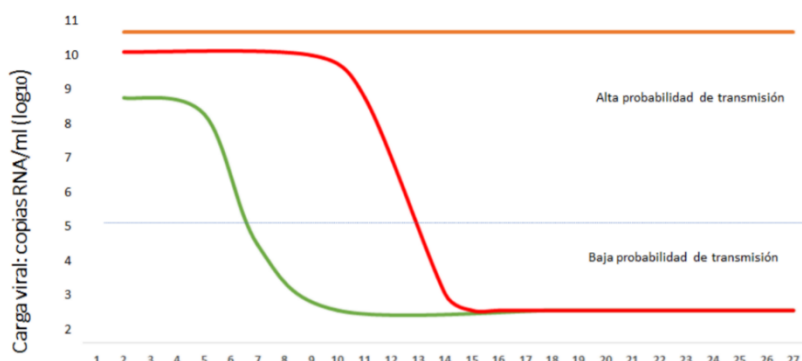
El periodo durante el que un caso puede transmitir la infección a otra persona se infiere mediante la detección de virus viable en muestras clínicas. La Retro-transcripción acoplada a la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR) es una prueba diagnóstica que se ha utilizado ampliamente durante la pandemia COVID-19. La técnica detecta fragmentos de unas 100 bases de un genoma de 30.000, por lo que no es indicativo de estar detectando un virus viable con capacidad infectiva, lo que se ha constatado en los pacientes que, una vez superada la fase clínica, cuando ya no se aíslan virus con capacidad infectiva, siguen presentando una RT-PCR positiva en muestras de diverso origen corporal ^(5,30).

Mediante la PCR se puede estimar la carga viral del SARS-CoV-2. En los casos con un curso leve de infección, el pico de la carga viral detectado en exudado nasofaríngeo se da durante los primeros 5-6 días tras el inicio de la clínica, siendo significativamente bajo o inexistente al día 10. A partir de este día, si se sigue detectando carga viral, ésta es considerablemente inferior, sugiriendo que la capacidad de transmisión se reduce progresivamente ⁽²⁵⁾.

Aquellos que siguen un curso clínico más grave, por su parte, presentan cargas virales hasta 60 veces superiores a los casos leves. Además, esta carga viral elevada se mantiene así durante más tiempo ⁽³¹⁾. Un estudio realizado sobre 129 pacientes hospitalizados concluyó con que la probabilidad de detectar virus viable

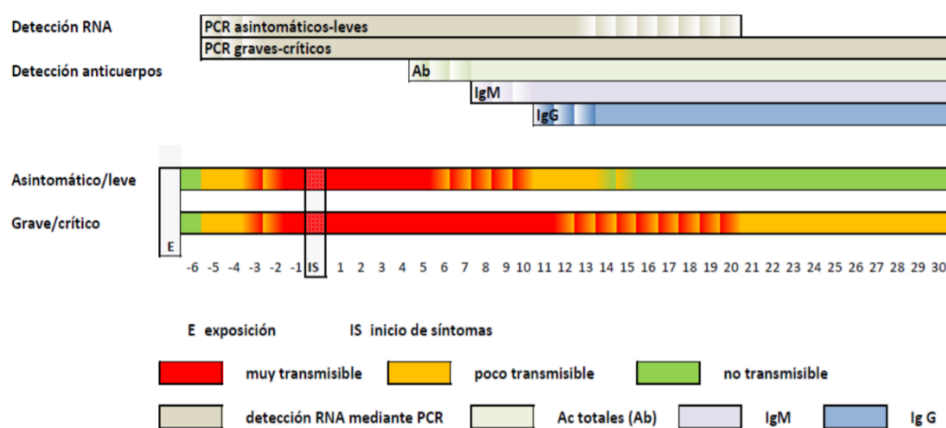
era inferior al 5% más allá de los 15 días tras el inicio de los síntomas ⁽³²⁾. En la Figura 3 se pueden apreciar estas diferencias con respecto a la carga viral para casos leves y graves.

Figura 3: Dinámica de reducción de la carga viral en casos leves-asintomáticos (verde), graves (roja) y críticos (naranja). Fuente: Ministerio de Sanidad. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. 2020.



De todo esto se puede concluir en lo siguiente: de acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección por SARS-CoV-2 estaría ocurriendo para los casos leves durante la primera semana desde el inicio de los síntomas y los 2-3 días previos. En los casos graves, sin embargo, la transmisión no solo sería más intensa sino también más duradera ⁽³³⁾. Estos periodos de transmisibilidad pueden apreciarse en la Figura 4.

Figura 4: Periodos medios de transmisibilidad según la gravedad de los casos de COVID-19 y periodos de detección de ARN de SARS-CoV-2 mediante PCR, y de anticuerpos mediante técnicas serológicas. Fuente: Ministerio de Sanidad. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. 2020.



I.2.2.3. Generación de inmunidad

Actualmente se dispone de evidencia acerca de la generación de anticuerpos específicos contra el virus SARS-CoV-2 y de que éstos pueden proporcionar protección al individuo que ha pasado la infección ⁽³⁴⁾.

Inmunidad humoral

Tras la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos detectables en suero dirigidos contra una zona concreta de la proteína S que coincide con la región de unión a las células humanas ⁽³⁵⁾. La magnitud de la respuesta podría estar asociada a la gravedad de la enfermedad, de esta manera, los pacientes con una infección leve podrían no generar anticuerpos neutralizantes detectables ^(36,37).

En modelos animales se ha demostrado la eficacia del suero humano de convaleciente de COVID-19 ⁽³⁸⁾. Esto puede interpretarse como que la respuesta humoral por sí sola puede ser eficaz frente al virus, de forma independiente de la respuesta celular.

Inmunidad celular

Se ha demostrado que la infección por SARS-CoV-2 da lugar a una potente respuesta de células T CD4+ y CD8+. Esto aumenta la evidencia a favor de la inmunidad protectora y la efectividad de las vacunas ^(39,40).

También se han observado células CD4+ que reconocen la proteína S del SARS-CoV-2 en sujetos infectados por otros coronavirus humanos endémicos distintos al SARS-CoV-2. A fecha de hoy se desconoce qué papel tendrían estas células T cuando los pacientes se infectan por SARS-CoV-2, aunque se especula que podrían tener cierto papel protector, explicando la clínica más leve o asintomática de algunas personas ⁽⁴⁰⁾.

I.2.3. Características del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia *coronaviridae*, ésta es una familia de virus con capacidad de afectar al ser humano (HCoV) y animales. La COVID-19 es la enfermedad producida por el SARS-CoV-2. Sin existir un origen

claro, hasta la fecha existen numerosos estudios filogenéticos que apoyan que el virus procede de los murciélagos, pudiendo haber pasado a nuestra especie desde un hospedador intermediario en el que sufrió mutaciones o recombinaciones ⁽⁵⁾.

A nivel estructural, se trata de un virus con información genética en forma de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de polaridad positiva, envuelto y de morfología esférica. El conjunto de genes del virus SARS-CoV-2 es capaz de codificar 4 proteínas estructurales: la S (espiga), la E (envoltura), la M (membrana) y la N (nucleocápside). De todas ellas, la proteína S es la responsable de determinar no solo el tropismo del virus, sino también su actividad de fusión a la célula que pretende infectar para poder liberar su genoma viral en ella ⁽⁴¹⁾.

El SARS-CoV-2 ha sido el séptimo coronavirus aislado y considerado capaz de producir enfermedad en el ser humano. De los ya conocidos, el HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1 son responsables de un elevado número de infecciones leves del tracto respiratorio superior, mientras que los virus SARS-CoV-1 y MERS-CoV, son responsables de infecciones respiratorias graves de considerable morbilidad y mortalidad. Estos dos últimos generaron epidemias de repercusión internacional, ocasionando el SARS-CoV-1 más de 8000 casos en 2003 en un total de 27 países; y el MERS-CoV 2500 casos desde el 2012 en otros 27 países, siendo la mayoría de este último en Arabia Saudí ⁽⁵⁾.

Con el tiempo, en lo que se ha considerado un fenómeno de adaptación del virus SARS-CoV-2 a nuestra especie, se han descrito varias mutaciones de éste con respecto a la que se considera la secuencia de referencia. De ellas, las más relevantes son las que afectan a la proteína S, en concreto, la mutación D614G, la cual ha sido relacionada con una mayor capacidad de transmisión ⁽⁴²⁾.

A continuación, en la Tabla 1, se pueden ver las variantes genómicas más relevantes del SARS-CoV-2.

Tabla 1: Variantes más relevantes del virus SARS-CoV-2.

NOTA: La SARS-CoV-2 con la mutación **D614G** ha sido la que se ha impuesto sobre el genotipo original “G614”, lo que sugiere que tiene una mayor transmisibilidad *in vivo*, en consonancia con los resultados *in vitro*. Esta variante se asocia a una mayor incidencia de anosmia como síntoma característico ^(42,43).

Código	Apodo (posible origen)	Mutaciones características del gen S* (gen: mutaciones) / otros genes con mutaciones codificantes	Cambios fenotípicos evidenciados y potenciales
20A.EU1 o B.1.177 (⁴⁴)	<i>Española o europea 1</i>	S: A222V	Ninguno
Cluster 5 o ΔFVI- spike (⁴⁵)	<i>Danesa de visón de granja</i>	S: 69–70deltaHV / S: 4 mut	Reducción de la eficacia de los anticuerpos anti-espícula producidos por cepas anteriores y las vacunas actuales.
501Y.V1 o B.1.1.7 (⁴⁶)	<i>Británica</i>	S: N501Y / ORF1ab: 4 mut; S: 8 mut adicionales; ORF8: 3 mut; N: 2 mut	Transmisibilidad aumentada asociada a N501Y y mayor virulencia.
501.V2 o B.1.351 (⁴⁷)	<i>Sudafricana</i>	S: N501Y ; E484K ; K417N / ORF1ab: 8 mut; S: 5 mut adicionales; ORF3a: 2 mut; E y N: 1 mut	Transmisibilidad aumentada asociada a N501Y; disminución de la sensibilidad a anticuerpos por E484K y aumento de la resistencia a la respuesta inmune.
P1 o B.1.1.248 (⁴⁸)	<i>Brasileña²/Japonesa</i>	S: N501Y ; E484K / ORF1ab: 8 mut; S: 8 mut adicionales; ORF8: 2 mut; N: 1 mut	

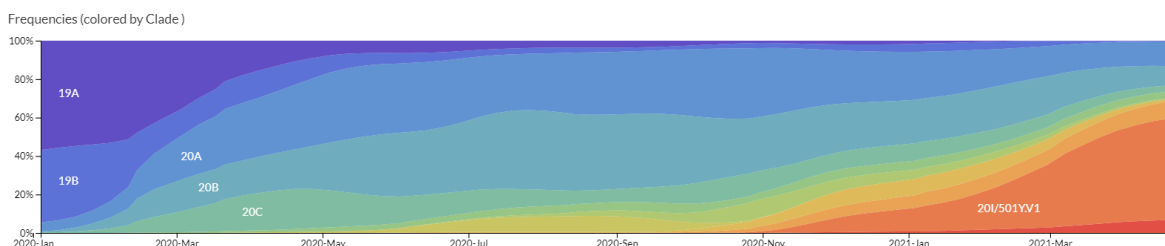
*En **rojo**: mutaciones del RBM/RBD (*receptor binding motif* en el *receptor binding domain*).

*En **verde**: mutaciones en el RBD.

Aunque con una abundancia relativa baja (4%), otra de las mutaciones que potencialmente suponen un problema, porque comprometen la respuesta inmune adquirida por otras variantes y por las vacunas actuales es **S:** N439K, descrita en Escocia por primera vez en marzo de 2020 ⁽⁴⁹⁾.

Conocidas las principales variantes del virus, conviene describir la dominancia mundial que ha tenido cada una de ellas con el desarrollo de la pandemia. En la Figura 5 se puede apreciar como las variantes originales de Wuhan y otras asiáticas pasaron, de dominar los primeros meses, a ser sustituidas por las europeas ⁽⁵⁰⁾.

Figura 5: Dominancia Mundial de las variantes a lo largo del tiempo. Fuente: Hadfield J, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. 2021.



Variantes según la nomenclatura Nextstrain:

19A y B, variantes originales de Wuhan y Asia.

20A, B y C, variantes europeas y americanas tempranas

20H/501Y.V2 variante sudafricana

20I/501Y.V1 variante británica

20J/501Y.V3 variante brasileña (P1)

I.2.4. Fisiopatología

La entrada del virus a las células de nuestro organismo depende de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y requiere también la enzima TMPRSS2 (51).

I.2.4.1. Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El virus SARS-CoV-2 entra en la célula utilizando la ACE-2 como receptor, la cual está presente en riñón, pulmones y corazón (52). Los productos finales de las reacciones enzimáticas que cataliza la ACE-2 tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y natriuréticos. Todos ellos son efectos que contrarregulan la acción de la angiotensina II, implicada en la fisiopatología de la hipertensión arterial y arteriosclerosis. De esta manera, el SARS-CoV-2, al inhibir la ACE-2, podría estar produciendo un desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (53). Además, este efecto ya fue descrito en el 2003 en investigaciones relativas a la epidemia por SARS-CoV-1 (54).

I.2.4.2. Interacción con el sistema inmunitario

Las observaciones que han tenido lugar en la práctica clínica van a favor de que, cuando nuestra inmunidad no es capaz de controlar adecuadamente el virus, éste se propaga condicionando mayor daño tisular pulmonar, que activaría macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (55,56).

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS) o tormenta de citoquinas es un término que se emplea para describir síndromes inflamatorios sistémicos y potencialmente mortales que incluyen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en suero e hiperactivación de células del sistema inmune que pueden desencadenarse por distintos tratamientos, agentes patógenos, cáncer o enfermedades autoinmunes ⁽⁵⁷⁾.

Aunque los mecanismos responsables del daño pulmonar y el fallo multiorgánico en pacientes con COVID-19 todavía están siendo investigados, informes de hemofagocitosis y niveles elevados de citoquinas (al igual que efectos beneficiosos de agentes inmunosupresores) en pacientes enfermos, especialmente aquellos de gravedad, sugieren que la tormenta de citoquinas podría contribuir a la patogénesis de la COVID-19 ⁽⁵⁷⁾.

Los pacientes con tormenta de citoquinas asociada a COVID-19 poseen niveles elevados en suero de interleuquina (IL)-1 β , IL-6, IP-10, Factor de Necrosis Tumoral (TNF), interferón- γ , Factor Estimulante de las colonias de Granulocitos-Macrófagos (GM-CSF) y Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). Las cifras de células T CD4+ y CD8+ circulantes activas es superior en estos pacientes. Además de los niveles elevados de citoquinas sistémicas y la presencia de células inmunitarias activas, varias anomalías clínicas y de laboratorio - como niveles de PCR y dímero D elevados, hipoalbuminemia, disfunción renal y derrames - también se observan en la COVID-19, de la misma manera que ocurre en los trastornos por tormentas de citoquinas ⁽⁵⁷⁾.

Cabe destacar que este CRS se traduce en un amplio abanico de manifestaciones clínicas. Éstas van desde síntomas constitucionales como fiebre, anorexia y fatiga, hasta síntomas inflamatorios sistémicos y fallo orgánico (incluyendo el Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA), que constituye la principal causa de muerte en estos pacientes) ⁽⁵⁷⁾.

Es importante tener en cuenta las alteraciones clínicas y analíticas en los pacientes con afectación severa por COVID-19 para poder identificar aquellos en quienes está teniendo lugar la cascada de citoquinas; y que, de esta manera, puedan beneficiarse de tratamientos específicos. Si bien es cierto que las citoquinas son un

elemento fundamental en la cascada de citoquinas, también lo son en la respuesta inmune frente al agente patógeno. Por tanto, bloquear las vías de señalización de las citoquinas podría, en algunos casos, afectar la eliminación del SARS-CoV-2, aumentar el riesgo de infecciones secundarias y conducir a peores resultados. Teniendo todo esto en cuenta, es de vital importancia seleccionar adecuadamente los subgrupos de pacientes con COVID-19 que puedan beneficiarse de estos tratamientos en el momento que corresponde ⁽⁵⁷⁾.

A pesar de las incógnitas existentes sobre el papel de la desregulación inmune y el CRS en la COVID-19, cientos de fármacos inmunomoduladores se encuentran actualmente bajo investigación. Muchos de estos se han utilizado para el tratamiento del CRS inducido por otras causas ⁽⁵⁷⁾.

I.2.4.3. Interacción con la cascada de la coagulación y el sistema microvascular

Como consecuencia de la hiperactivación del sistema inmune innato y consecuente tormenta de citoquinas, en los pacientes enfermos de COVID-19 puede tener lugar daño del sistema microvascular, activación de la cascada de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intraluminal diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen al fallo multisistémico ⁽⁵⁾.

En la cascada de coagulación, la trombina es una enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina, la cual es degradada dando lugar a otro producto conocido como dímero D, que se utiliza como marcador de la activación del sistema. En la COVID-19, la progresión de la gravedad de la enfermedad va ligada al aumento gradual de este dímero D. Por ello, su aumento se ha considerado marcador pronóstico de gravedad y mortalidad ⁽⁵⁾.

El mecanismo por el cual se produce la coagulopatía en los pacientes de COVID-19 no está completamente definido. Destaca el papel de la IL-6, importante mediador inflamatorio que puede causar trastornos de la coagulación por distintas vías (síntesis de trombopoyetina en el hígado, expresión de VEGF, expresión de factores tisulares de los monocitos y activación de la vía extrínseca de la

coagulación). Mientras tanto, la trombina que se genera puede inducir a la producción de más IL-6 y otras citoquinas por parte del endotelio vascular. Así pues, los trastornos de la coagulación y la cascada de citoquinas resultarían procesos que se retroalimentan positivamente perpetuando el daño ⁽⁵⁾. Aquí reside el especial interés en el uso de fármacos que emplean el IL-6 como diana terapéutica, para revertir el efecto de la tormenta de citoquinas y los trastornos de la coagulación asociados.

I.2.5. Información clínica

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden presentar un amplio abanico de manifestaciones clínicas, desde asintomáticos hasta enfermos críticos ⁽⁵⁸⁾.

I.2.5.1. Sintomatología

Un estudio realizado sobre 138 pacientes hospitalizados en Wuhan, publicado el 7 de febrero de 2020, concluyó con que los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre (98,6%), fatiga (69,6%), tos seca (59,4%), mialgia (34,8%), y disnea (31,2%). Otros síntomas menos frecuentes fueron dolor de cabeza, mareos, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos, anosmia y ageusia. Además, reveló que aquellos pacientes que necesitaron cuidados intensivos eran considerablemente mayores en edad (66 años de media en contra de los 51 en los que no necesitaron estos cuidados) y tenían más comorbilidades; incluyendo hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular ⁽⁵⁹⁾.

El informe de la misión de la OMS en China, por su parte, reveló que los síntomas y signos más frecuentes en 55924 casos confirmados por laboratorio fueron fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6%), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%) y que otros menos prevalentes fueron escalofríos, náuseas y vómitos, congestión nasal, diarrea, anosmia y ageusia ⁽²⁷⁾.

I.2.5.2. Niveles de gravedad

Los casos de COVID-19 pueden presentar cuadros leves, moderados, graves y críticos, incluyendo neumonía, SDRA, sepsis y shock séptico ⁽⁶⁰⁾.

Atendiendo a lo que dictan las autoridades sanitarias españolas, en los casos de enfermedad no complicada o sintomatología leve está indicado el aislamiento domiciliario ⁽⁶¹⁾. Por ello, es importante definir los niveles de gravedad, de manera que los casos graves puedan beneficiarse de tratamientos de apoyo optimizados rápidamente.

En general, los adultos con infección por SARS-CoV-2 se pueden agrupar en 5 categorías de gravedad (asintomáticos, enfermedad leve, moderada, grave y crítica). Aun así, los criterios para cada categoría pueden superponerse o variar entre distintas guías clínicas. Además, el estado clínico de un mismo paciente puede cambiar con el tiempo. Para esta revisión se han empleado los niveles establecidos por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH). Tabla 2.

Tabla 2: Niveles de gravedad de la infección por SARS-CoV-2 según los NIH. Fuente: National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021.

Nivel de Gravedad	Descripción
Infección Asintomática o Presintomática	Resultado positivo en alguna *PDIA por SARS-CoV-2 pero sin síntomas compatibles con COVID-19.
Enfermedad Leve	Individuos con síntomas compatibles con COVID-19 y PDIA positiva, pero sin disnea ni hallazgos patológicos en prueba de imagen.
Enfermedad Moderada	Evidencia de enfermedad de vías respiratorias inferiores en la exploración o por técnica de imagen y *SpO ₂ >94%.
Enfermedad Grave	SpO ₂ <94%, *PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 mmHg, *FR >30 rpm o infiltrados pulmonares >50%.
Enfermedad Crítica	Insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico.

* **PDIA**: Prueba Diagnóstica de Infección Activa; **SpO₂**: Saturación de oxígeno; **PaO₂/FiO₂**: Índice de oxigenación que hace referencia a la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; **FR**: Frecuencia Respiratoria (medida en respiraciones por minuto).

En presencia de neumonía, el reconocimiento de gravedad se puede realizar de forma rápida si existe insuficiencia respiratoria ($\text{SpO}_2 < 90\%$ en aire ambiente) o $\text{FR} \geq 30$ rpm. Además, en base a la experiencia clínica en nuestro país, se ha observado que los pacientes con un cuadro grave de la enfermedad que progresan a la insuficiencia respiratoria lo hacen en cuestión de 10-15 días desde el inicio de los síntomas ⁽⁶⁰⁾.

I.2.5.3. Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes conocidas de la COVID-19 son:

- SDRA: En los casos graves y críticos, el tiempo entre el inicio de la enfermedad hasta progresar al SDRA es de 8 días ⁽⁵⁹⁾.
- Tromboembólicas: tromboembolismo pulmonar, Accidente Cerebro Vascular (ACV) ^(62,63).
- Cardiológicas: arritmias, lesión cardíaca aguda, shock, miocardiopatía ^(59,64).
- Excesiva respuesta inflamatoria: síndrome de liberación de citoquinas ⁽⁵⁷⁾.

I.2.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 se basa en la sospecha clínica basada en los síntomas o historia de contacto con un caso confirmado y la realización de una PDIA ⁽⁶⁵⁾.

La detección precoz de todos los casos compatibles con COVID-19 es uno de los pilares en los que se sostiene el control de la transmisión del virus. En nuestro país, el Ministerio de Sanidad recomienda la realización de PDIA a todas aquellas personas con síntomas compatibles, así como contactos de alto riesgo de casos confirmados ⁽⁶⁵⁾.

En el momento actual se dispone de dos PDIA: la prueba rápida de detección de antígenos y la detección del ARN viral (mediante RT-PCR u otra técnica molecular equivalente). La realización de una u otra depende del ámbito en que se realiza, su disponibilidad y los días de evolución de los síntomas. Otras pruebas diagnósticas como las pruebas de detección rápida de anticuerpos y la serología tipo ELISA no

han sido consideradas adecuadas para el diagnóstico de infección aguda por sí solas, sin embargo, serán comentadas en este apartado ⁽⁶⁵⁾.

Las muestras tomadas para la realización de la RT-PCR y las pruebas rápidas de detección de antígenos deben de proceder del tracto respiratorio. Éste puede ser: ⁽⁶⁵⁾

- Superior: exudado preferiblemente nasofaríngeo, pudiendo ser también orofaríngeo.
- Inferior: preferiblemente lavado broncoalveolar, broncoaspirado, esputo (si es posible) y/o aspirado endotraqueal, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.

I.2.6.1. Diagnóstico molecular por PCR

La detección del material genético viral del SARS-CoV-2 mediante técnicas de RT-PCR en exudado nasofaríngeo se ha considerado el *gold standard* en el diagnóstico de la infección activa ⁽⁵⁸⁾.

La sensibilidad de esta prueba realizada sobre una muestra de exudado nasofaríngeo se estima que oscila entre el 80-90% en función de distintos factores, de ellos destaca la toma de la muestra. La especificidad, por su parte, es muy elevada, superior al 99,5% ⁽⁶⁵⁾.

Existen limitaciones a esta prueba, por ejemplo, su sensibilidad es dependiente de la carga viral en vías respiratorias. Además, la obtención de la muestra requiere de personal especializado y entrenado. Por último, aunque el tiempo de respuesta no es excesivamente largo (de 2 a 14 horas), éste puede variar en función de la carga de demanda, pudiendo retrasar la aplicación de medidas de control ⁽⁶⁵⁾.

I.2.6.2. Detección de antígenos en muestras de exudado nasofaríngeo ⁽⁶⁵⁾

A lo largo de la pandemia han ido apareciendo multitud de pruebas diagnósticas que se engloban dentro de este apartado. Con el paso del tiempo se han afinado en lo que a sensibilidad y especificidad se refiere.

Se han desarrollado kits de detección de antígenos con buenos resultados de sensibilidad (>90%) y especificidad (>95%) en pacientes sintomáticos con menos de 7 días de evolución.

La principal ventaja que tiene frente a la RT-PCR es la obtención del resultado en tan solo 15-20 minutos, tratándose, además, de un procedimiento sencillo y de bajo coste. La prueba es realizada en el mismo punto de atención sanitaria en que se ha tomado la muestra, la cual deberá ser preferentemente exudado nasofaríngeo. En cuanto a sus limitaciones, la sensibilidad desciende si se retrasa la realización de la prueba desde la toma de la muestra.

I.2.6.3. Pruebas serológicas

En el momento actual no se recomienda realizar serología tipo ELISA u otras técnicas de inmunoensayo de alto rendimiento por sí solas para el diagnóstico de la fase aguda de la enfermedad ⁽³³⁾. Las pruebas serológicas permiten titular la cantidad de: ⁽²⁵⁾

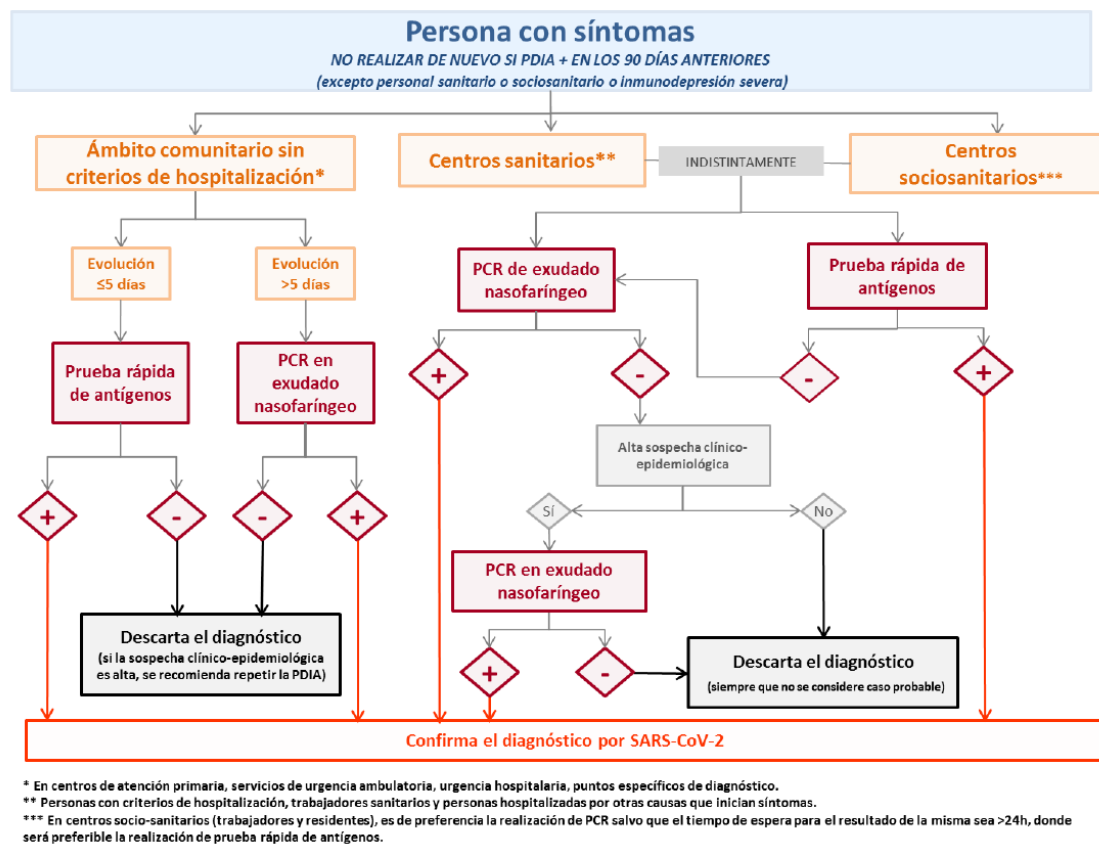
- **Anticuerpos totales:** marcador más sensible y temprano (detección más rentable a partir de la segunda semana del inicio de los síntomas).
- **IgM e IgG:** tiempo de seroconversión tras el inicio de síntomas de 5-10 días para IgM y 13-15 días para IgG. Los niveles óptimos para su detección son entre la segunda y tercera semana de la enfermedad.

La sensibilidad aumenta con el curso de la infección, pudiendo ser superior al 90% a partir de la segunda semana. Especificidad muy alta, especialmente por método ELISA, siendo cercana al 99% ⁽²⁵⁾.

I.2.6.4. Algoritmo diagnóstico

A continuación, pueden observarse dos figuras extraídas del documento oficial del Ministerio de Sanidad “**Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19**”, que hacen referencia al procedimiento diagnóstico de las dos principales indicaciones de realización de PDIA. Estas son, la persona con síntomas compatibles con COVID-19 (Figura 6) y los contactos estrechos asintomáticos de casos confirmados (Figura 7) ⁽⁶⁵⁾.

Figura 6: Algoritmo diagnóstico de la persona con síntomas. Fuente: Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. 2020.

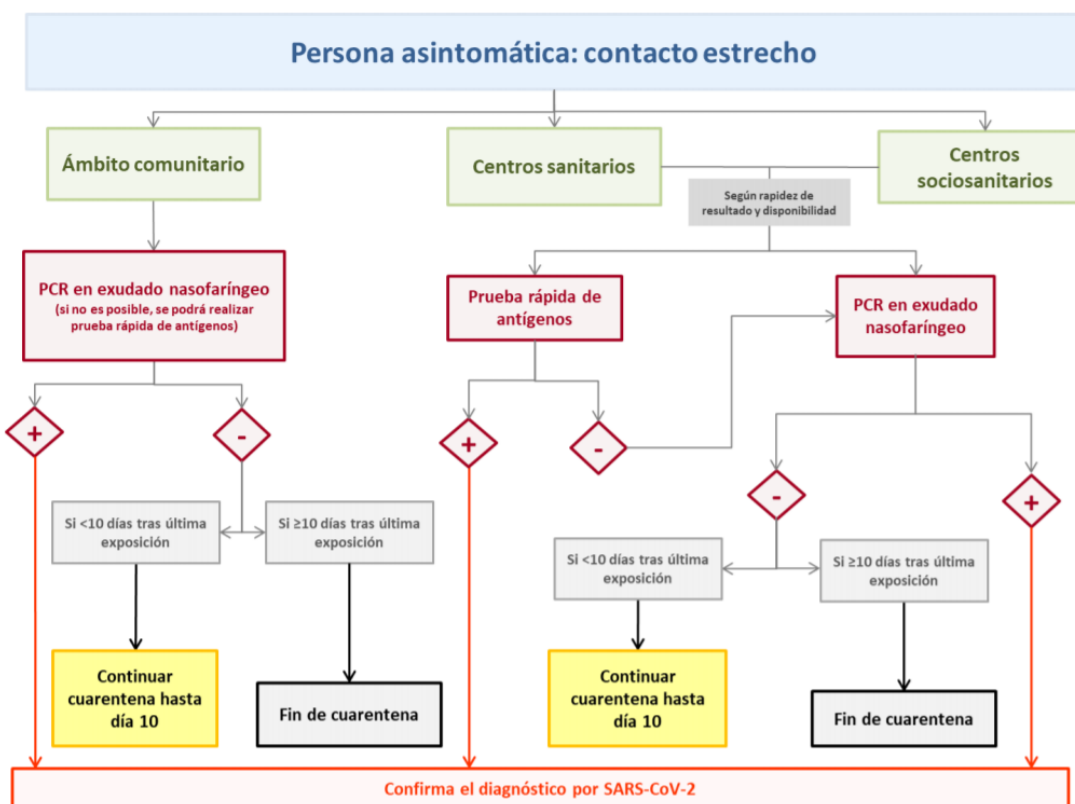


Para comprender mejor el diagnóstico de la persona asintomática es conveniente definir el concepto de contacto estrecho. Se clasifica como contacto estrecho: ⁽⁶¹⁾

- Cualquier persona que haya proporcionado cuidados a un caso o haya estado en contacto con sus secreciones y fluidos.
- A nivel comunitario, cualquier persona que haya estado a una distancia menor de 2 metros del caso confirmado por un tiempo acumulado de más de 15 minutos en 24 horas.
- En los centros educativos, se sigue un protocolo de detección de contactos estrechos específico que se puede consultar en la “Guía de actuación ante la aparición de casos de COVID-19 en centros educativos” ⁽⁶⁶⁾.

El periodo de tiempo que se considera para la búsqueda de contactos es desde 2 días antes del inicio de los síntomas o, en casos asintomáticos, 2 días antes de la toma de la muestra para la PDIA.

Figura 7: Algoritmo diagnóstico del contacto estrecho asintomático. Fuente: Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. 2020.



II. OBJETIVO

El objetivo principal de esta revisión es proporcionar una visión general de los medicamentos utilizados en España para el tratamiento de la COVID-19, y que requieren o han requerido condiciones especiales para su utilización según la AEMPS (¹).

Esta revisión, además de resumir la evidencia científica que ha recogido cada uno de los medicamentos incluidos, pretende tener un contenido eminentemente práctico para ser usada como una guía sencilla para la correcta utilización de estos fármacos en la actividad clínica diaria, en el momento de la prescripción o administración de los mismos.

III. MATERIAL Y MÉTODO

Para la localización de los documentos bibliográficos se han utilizado varias fuentes documentales. Las fuentes de información consultadas se relacionan a continuación.

III.1. PÁGINAS WEB DE ORGANISMOS OFICIALES

La obtención de la información bibliográfica inicial de las páginas Web de organismos oficiales españoles se realizó entre los días 15 y 22 de noviembre de 2020.

Se han recuperado todos los documentos relacionados con el término COVID-19 publicados a partir del 1 de enero de 2020. Se consideraron todos los documentos que informasen sobre la enfermedad COVID-19, ya que el objetivo era conocer toda la información publicada por las autoridades sanitarias españolas (Ministerio de Sanidad y la AEMPS), así como la información proporcionada por la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana.

La información incluida en los documentos encontrados está en continua revisión y puede ser modificada, por lo que se ha procedido a comprobar periódicamente e incluir las actualizaciones que se hayan producido. La última revisión se realizó con fecha de 26 de abril de 2021.

III.1.1. Ministerio de Sanidad (<https://www.mscbs.gob.es/>)

En esta Web se recoge información oficial del Ministerio de Sanidad dirigida a los profesionales sanitarios y a la ciudadanía con relación a recomendaciones sanitarias y de salud pública de interés general.

Se ha revisado la información recogida en: Documentos técnicos para profesionales. Enfermedad por nuevo coronavirus, COVID-19. Información actualizada sobre el brote:

(<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm>).

Se han encontrado 77 documentos distribuidos en los siguientes apartados:

- Preparación y respuesta a la pandemia (11 documentos).
- Recomendaciones para el manejo clínico de casos (17 documentos).
- Procedimientos y medidas para la prevención y el control de la infección (19 documentos).
- Actuaciones en el contexto de la respuesta a la COVID-19 por ámbitos, colectivos y grupos (29 documentos).
- Información científico-técnica (1 documento).

Del total de 77 documentos encontrados se han utilizado 9. El criterio de selección para su utilización ha sido la relación directa con el tema del trabajo (1,3,5,33,60,61,65,66,67).

III.1.2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

(<https://www.aemps.gob.es/>)

III.1.2.1. Última información de la AEMPS acerca de la COVID-19

(<https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/>).

En este apartado se publican 4 documentos, los tres primeros muy relevantes para este TFG:

- Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 (actualizado a 09 de julio de 2020) ⁽¹⁾.
- Información sobre investigación clínica sobre la COVID-19 (actualizado a 19 de noviembre de 2020) ⁽⁶⁸⁾.
- Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 (actualizado a 12 de marzo de 2021) ⁽⁶⁹⁾.
- Información sobre productos sanitarios especialmente utilizados durante la COVID-19 que han sido detectados en el mercado y no cumplen la regulación (actualizado a 12 de marzo de 2021).

III.1.2.2. Publicaciones informativas de la AEMPS

(<https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/>)

Se ha realizado una búsqueda de documentos en la Web de la AEMPS (publicados desde el 1 de enero de 2020 al 22 de noviembre de 2020) en las siguientes publicaciones informativas:

- Notas informativas
- Alertas - Medicamentos de uso humano
- Notas de seguridad
- Publicaciones de la AEMPS
- Trípticos divulgativos
- Circulares
- Boletines de la AEMPS

Se han encontrado 252 documentos, 56 de los cuales estaban relacionados con la COVID-19, y solo 9 documentos eran de interés para el tema de estudio (2,3,4,70,71,72,73,74).

III.1.3. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Generalitat Valenciana (http://www.san.gva.es/web_estatica/index_va.html)

No existe un apartado específico COVID-19 para profesionales sanitarios. La información encontrada está dirigida a la ciudadanía: autotest-covid, citación por página web, utilización de “apps” coronavirus, medidas generales de prevención, etc.

III.2. FUENTES DE INFORMACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para la revisión de la información de los medicamentos se han utilizado fundamentalmente las recomendaciones de organismos institucionales como AEMPS, OMS ⁽⁷⁵⁾, Centros para el control y prevención de enfermedades ^(76,77) y Food and Drug Administration (FDA) ⁽⁷⁸⁾, así como las principales guías de tratamiento de la COVID-19 (“*Clinical management of COVID-19*” ⁽⁷⁹⁾ de la OMS, “*Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*” ⁽⁸⁰⁾ de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y “*Coronavirus*

Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines" ⁽⁵⁸⁾ de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos). También se han utilizado artículos de revisión ^(81,82,83,84,85) y otras publicaciones específicas de cada uno de los fármacos estudiados (esta bibliografía se cita dentro de la información de cada medicamento). Por otra parte, se han empleado las bases de datos de medicamentos indicadas a continuación:

CIMA-AEMPS

Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Este recurso bibliográfico se ha utilizado para obtener las fichas técnicas actualizadas de las especialidades farmacéuticas revisadas.

Bot Plus Web

Es una base de datos de información sanitaria elaborada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos para la consulta de información homogénea y actualizada relativa a medicamentos. Se requiere suscripción para su acceso online ⁽⁸⁶⁾. Se ha utilizado para completar y/o contrastar datos de los medicamentos en estudio.

Pubmed/Medline

Pubmed es un sistema de búsqueda desarrollado por el "National Center for Biotechnology Information" y está alojado en la "National Library of Medicine (NLM)".

Medline es la base de datos bibliográfica más importante de la NLM, que recoge las referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 5.500 revistas médicas desde 1966 ⁽⁸⁷⁾.

Las búsquedas en Pubmed se han realizado con palabras clave seleccionadas según la terminología "Mesh" combinadas con los operadores booleanos ⁽⁸⁸⁾. Se ha utilizado fundamentalmente para controversias y hallazgos muy recientes en los medicamentos utilizados para la COVID-19.

IV. RESULTADOS

IV.1. MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS UTILIZADOS EN ESPAÑA PARA EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

En el momento actual solo existen dos medicamentos autorizados en España para el tratamiento de la enfermedad por Coronavirus. **Remdesivir** (Veklury) es el primer fármaco para la COVID-19 que ha recibido una autorización condicional por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁽⁷⁴⁾ *“para el tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario”*. **Dexametasona** fue, en septiembre de 2020, autorizada en España como *“tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes mayores de 12 años con neumonía que requieren oxígeno, incluyendo aquellos que requieren suplemento de oxígeno hasta aquellos que requieren ventilación mecánica”* ⁽²⁾.

El resto de los medicamentos que se incluyen en esta revisión están comercializados en España para una indicación diferente, por ello, deben utilizarse de acuerdo con la normativa que regula el acceso a Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE).

La AEMPS recomienda que se utilicen, siempre que sea posible, en el marco de los ensayos clínicos autorizados con la finalidad de generar conocimiento. De la misma manera, recomienda que se utilicen los protocolos de manejo clínico de la COVID-19 de cada centro hospitalario.

Con el fin de dar uniformidad a la revisión de cada medicamento se ha seguido el formato siguiente, siempre que ha sido posible:

- Nombre del medicamento (Principio activo)
- Especialidad farmacéutica / PVP por unidad
- Condiciones de conservación
- Clasificación ATC
- Características regulatorias
- Utilización en COVID-19.
- Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

- Mecanismo de acción
- Indicaciones autorizadas en España
- Posología, preparación y forma de administración
- Ficha Técnica. Dirección Web

IV.1.1. CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

Cloroquina

RESOCHIN 155 mg comprimidos recubiertos	0,14€
---	-------

Hidroxicloroquina sulfato

DOLQUINE 200 mg comprimidos recubiertos	0.42€
---	-------

DUPLAXIL EFG 400 mg comprimidos recubiertos	0.81€
---	-------

HIDROXICLOROQUINA EFG* 200 mg comprimidos recubiertos (ALDO-UNION, ARISTO, RATIOPHARM)	0.42€
---	-------

*EFG. Especialidad farmacéutica genérica.

Condiciones de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar a temperatura ambiente no superior a 30°C.

Clasificación ATC

P01B - Antipalúdicos

P01BA - Aminoquinolonas

P01BA01 - Cloroquina

P01BA02 - Hidroxicloroquina

Características regulatorias

Resochin (Cloroquina) está autorizado en España desde junio de 1951. Dolquine (Hidroxicloroquina sulfato) está autorizado en España desde octubre de 2011. Se dispensan en oficina de farmacia con receta médica. Existen medicamentos genéricos comercializados.

Utilización en COVID-19.

Al inicio de la pandemia - a pesar de que la evidencia para el uso de hidroxiclороquina y cloroquina en COVID-19 no existía o era muy limitada - se utilizaron en la práctica clínica de forma extensa a dosis superiores a las recomendadas en sus indicaciones autorizadas y frecuentemente en asociación con azitromicina, ya que se consideraba un potencial tratamiento para la COVID-19 ^(89,90). La información disponible sobre su acción antiviral procedía de estudios in vitro ⁽⁹¹⁾ y de series de pacientes con limitaciones en tamaño y metodología ⁽⁹²⁾.

El 5 de junio de 2020 Peter Horby y Martin Landray, investigadores principales del ensayo RECOVERY, declararon que “*no se ha obtenido ningún beneficio clínico del uso de hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados con COVID-19*” ⁽⁹³⁾. Esta declaración era la consecuencia de una revisión adicional de los datos del estudio a requerimiento de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA). En base a los datos revisados, los investigadores llegaron a la conclusión de que la hidroxiclороquina no tenía ningún efecto beneficioso en los pacientes hospitalizados con COVID-19 y, por tanto, se decidió dejar de incluir pacientes en el brazo de hidroxiclороquina del ensayo RECOVERY con efecto inmediato.

En este estudio se asignaron aleatoriamente un total de 1542 pacientes a hidroxiclороquina y 3132 pacientes siguieron con la práctica médica habitual. No se observaron diferencias significativas en la variable principal de *valoración de la mortalidad a los 28 días*. Tampoco se observaron efectos beneficiosos sobre la *duración de la estancia hospitalaria*. Estos datos descartan cualquier beneficio significativo de la hidroxiclороquina en la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. Los investigadores recomiendan excluir la cloroquina y la hidroxiclороquina de los protocolos terapéuticos para la COVID-19 y que su uso se limite al ámbito de los ensayos clínicos autorizados.

Como consecuencia de los resultados publicados de este ensayo, la OMS realizó un análisis intermedio conjunto de los datos de los ensayos clínicos SOLIDARITY y RECOVERY. El Comité independiente que realizó este análisis informó que los resultados confirman las conclusiones del ensayo RECOVERY, indicando que no

hay un beneficio clínico del uso de hidroxiclороquina en pacientes hospitalizados: *“las pruebas sugieren que la hidroxiclороquina no reduce la mortalidad de pacientes con COVID-19”*, por lo que se suspendió el brazo de pacientes con hidroxiclороquina debido a la ausencia de beneficio clínico.

La FDA también revocó en esas fechas la autorización de uso de emergencia en pacientes hospitalizados con COVID-19 de hidroxiclороquina por considerar que los resultados de los estudios realizados indican que no es efectiva en estos pacientes ⁽⁹⁴⁾.

En España, en el momento de la publicación de estos datos existían en marcha 19 ensayos clínicos (con fecha de 22 de junio de 2020) que estaban evaluando la eficacia y seguridad de la hidroxiclороquina tanto en el tratamiento de la enfermedad como en la profilaxis pre- y post-exposición ⁽⁹⁵⁾. Las recomendaciones de la AEMPS fueron las siguientes:

- Suspender el reclutamiento en los brazos de hidroxiclороquina en aquellos ensayos que incluyen una población similar a los estudios RECOVERY y SOLIDARITY o en profilaxis post-exposición por ausencia de eficacia.
- Mantener el reclutamiento en los estudios que pueden generar evidencia adicional sobre la utilidad de este medicamento en el manejo de la COVID-19, ya que los ensayos mencionados anteriormente no han detectado ningún problema de seguridad.
- El uso de la hidroxiclороquina se suscriba únicamente al entorno de los ensayos clínicos que permitan generar conocimiento en aquellos pacientes donde la evidencia no es, por el momento, tan robusta.

HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

La azitromicina es un antibiótico ampliamente utilizado que también reduce la inflamación, una característica importante para casos de COVID-19 grave. Los datos disponibles sobre el uso de hidroxiclороquina en combinación con azitromicina son escasos, con limitaciones metodológicas importantes e incluso resultados contradictorios ^(96,97,98). Considerando la falta de evidencia sobre su eficacia y los riesgos potenciales de esta combinación (ambos fármacos son arritmogénicos), la AEMPS no recomienda la utilización sistemática de azitromicina

en combinación con hidroxiclороquina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 ⁽⁷²⁾.

El Comité Directivo del Ensayo RECOVERY cerró el reclutamiento del brazo de azitromicina del ensayo el 27 de noviembre de 2020, ya que, a su juicio, se habían incluido suficientes pacientes para establecer claramente si el medicamento tenía o no un beneficio significativo entre los pacientes hospitalizados con COVID-19. Un total de 2582 pacientes fueron aleatoriamente asignados a azitromicina y 5182 pacientes a la práctica clínica habitual. Los pacientes entraron en el estudio un promedio de 8 días después de la aparición de los síntomas. Los resultados del estudio RECOVERY descartan cualquier beneficio clínico significativo de azitromicina en los pacientes hospitalizados de COVID-19 ⁽⁹⁹⁾.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Al inicio de la pandemia los requerimientos de cloroquina e hidroxiclороquina para su uso en pacientes COVID-19 aumentaron notablemente. Por ello, la AEMPS estableció la restricción de solicitar esta medicación a través de la aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales para controlar su distribución y garantizar el tratamiento de pacientes crónicos con indicaciones no relacionadas con COVID-19 (usos autorizados). Así, estos pacientes podían tener acceso a cloroquina e hidroxiclороquina según los cauces habituales de distribución en oficinas de farmacia. Las solicitudes de los hospitales se realizaban en un único pedido semanal, con identificación de los pacientes, y la AEMPS autorizaba el envío del número de envases exacto de la medicación solicitada. Actualmente no existen problemas de suministro ya que los resultados de los estudios clínicos que se estaban realizando para establecer la eficacia y seguridad de este tratamiento no han sido lo positivos que se esperaba ^(100,101).

La AEMPS recomienda que el uso de la hidroxiclороquina se suscriba únicamente al entorno de los ensayos clínicos que permitan generar conocimiento en aquellos pacientes donde la evidencia no es, por el momento, tan robusta.

Mecanismo de acción

La hidroxiclороquina es una 4-aminoquinolina similar a la cloroquina. Posee acción antimalárica y acción inmunosupresora. La hidroxiclороquina inhibe la quimiotaxis

de eosinófilos, la migración de neutrófilos, y disminuye las reacciones antígeno-anticuerpo dependiente del complemento (mecanismo de acción inmunosupresor).

Indicaciones autorizadas en España

Está indicado como tratamiento de la artritis reumatoide aguda o crónica, del lupus eritematoso sistémico y discoide crónico, y como profilaxis y tratamiento de malaria no complicada.

Posología, preparación y forma de administración

No se ha establecido la dosis de estos medicamentos en el tratamiento de la COVID-19. La recomendación posológica se basa en las dosis recomendadas para las indicaciones autorizadas del medicamento.

Pacientes adultos

La duración del tratamiento es de 5 días. Se administra una dosis de carga debido al elevado volumen de distribución de la hidroxicloroquina.

- Día 1: Dosis de carga. Hidroxicloroquina sulfato 400 mg cada 12 horas.
- Días 2 a 5. Dosis de mantenimiento. Hidroxicloroquina sulfato 200 mg cada 12 horas.

Según la gravedad del paciente, la duración del tratamiento puede continuar hasta un máximo de 10 días. Si el tratamiento se mantiene más de 5 días se deberá realizar un electrocardiograma (ECG).

Pacientes Pediátricos

Al igual que en adultos, la duración del tratamiento es de 5 días, que puede aumentar hasta un máximo de 10 días según la gravedad del paciente. La dosis de hidroxicloroquina sulfato es de 6.5 mg/kg cada 12 horas. La dosis máxima diaria es de 400 mg.

Forma de administración

La hidroxicloroquina se administra por vía oral. No existe ninguna especialidad con una presentación líquida, por lo que para ajustar la dosis en pacientes pediátricos o administrar en pacientes con sonda nasogástrica, se debe solicitar al servicio de

farmacia la elaboración de una fórmula magistral para garantizar el correcto manejo del paciente y por motivos de seguridad ⁽¹⁰²⁾.

Precauciones, Contraindicaciones, Efectos adversos

La hidroxicloroquina puede prolongar el intervalo QT del ECG. Este riesgo aumenta con dosis altas y con el uso simultáneo de otros medicamentos que también pueden prolongar el intervalo QT como la azitromicina ⁽⁷²⁾. Su uso, por tanto, no es recomendable en pacientes con factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT tales como el síndrome congénito de intervalo QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido o en tratamiento simultáneo con medicamentos que pueden alargar el intervalo QT del ECG.

Los casos graves de alteraciones cardíacas notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia indican que los pacientes que las sufrían recibían de forma concomitante otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, siendo el más frecuente la azitromicina, o se administraban a dosis muy altas mantenidas de hidroxicloroquina.

Ficha Técnica:

RESOCHIN (cloroquina) 155 mg comprimidos recubiertos:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/15797/FT_15797.html

DOLQUINE (Hidroxicloroquina sulfato) 200 mg comprimidos recubiertos:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/74904/FT_74904.html

IV.1.2. LOPINAVIR/RITONAVIR

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

KALETRA 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película	1.7€
KALETRA 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película	3.3€
KALETRA (80 mg + 20 mg)/ml solución oral 60 ml	6,1€ (5 ml)
LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD 200 mg/ 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG	1.7€

Condiciones de conservación

Los comprimidos no requieren condiciones especiales de conservación. Kaletra solución debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C). Una vez abierto el envase, puede conservarse a temperatura ambiente a menos de 25°C y desechar el producto no utilizado después de 42 días (6 semanas).

Clasificación ATC

J05A - Antivirales de acción directa

J05AR - Combinación de antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH

J05AR10 - Lopinavir y Ritonavir

Características regulatorias

Autorizado en España desde abril de 2008. Medicamento de uso hospitalario. Dispensación controlada en hospital. Existen medicamentos genéricos comercializados.

Utilización en COVID-19.

Lopinavir/ritonavir fue uno de los medicamentos que se usaron para hacer frente al brote de SARS ocurrido en los años 2002-2003. Lopinavir/ritonavir fue también una opción recomendada por las autoridades sanitarias chinas al poco tiempo de detectarse los primeros casos de COVID-19 en ese país, aunque la evidencia clínica sobre su eficacia era muy limitada (¹⁰³).

El uso terapéutico experimental de lopinavir/ritonavir se incluyó rápidamente en los protocolos terapéuticos en nuestro país al inicio de la pandemia sin una evidencia clara procedente de ensayos clínicos controlados.

Cao y col. publicaron en mayo de 2020 los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto en pacientes adultos hospitalizados con infección confirmada por el SARS-CoV-2 y enfermedad respiratoria (¹⁰⁴). En este estudio los pacientes recibieron una dosis de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg cada 12 horas por vía oral y se compararon con el tratamiento estándar. El ensayo incluyó un total de 199 pacientes. La variable principal de este estudio fue “tiempo hasta mejoría clínica”, que en ambos brazos fue de 16 días. Los resultados de algunas variables secundarias mostraron una tendencia a favor del grupo de lopinavir/ritonavir, por

ejemplo, una reducción no significativa de la mortalidad entre los pacientes que fueron tratados precozmente. Desde el punto de vista virológico no se observó ningún efecto del tratamiento. Los autores concluyen que no se observó un efecto beneficioso del tratamiento con lopinavir/ritonavir frente al tratamiento estándar, aunque sin descartar que ese efecto beneficioso pudiera ser demostrado en otros estudios.

Por otra parte, los resultados del ensayo RECOVERY indican que lopinavir-ritonavir en monoterapia no es un tratamiento eficaz para los pacientes hospitalizados con COVID-19 ⁽¹⁰⁵⁾. En este estudio se excluye cualquier posibilidad razonable de un beneficio de mortalidad significativo. Tampoco el grupo de pacientes asignados a la terapia con lopinavir/ritonavir obtuvo una reducción de la duración de la estancia hospitalaria, ni disminuyó el riesgo de ser sometido a ventilación mecánica. Tras los resultados, los investigadores recomiendan actualizar las pautas terapéuticas de los hospitales para eliminar lopinavir/ritonavir como tratamiento para la COVID-19 al no ser eficaz para los pacientes ingresados.

En base a los resultados preliminares del estudio RECOVERY, que fueron publicados el 29 de junio de 2020, la OMS detuvo el brazo de pacientes con monoterapia de lopinavir-ritonavir del ensayo SOLIDARITY porque los resultados provisionales estaban en línea con los presentados en este trabajo. Es decir, que lopinavir-ritonavir no mejora los resultados clínicos para los pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 ⁽¹⁰⁶⁾.

A pesar de ello, se sigue investigando si esta combinación de inhibidores de la proteasa del VIH podría usarse en personas con COVID-19 leve o como profilaxis post-exposición al SARS-CoV-2. También se ha encontrado cierta evidencia de que los inhibidores de la proteasa podrían tener utilidad si el tratamiento se inicia dentro de los primeros 12 días posteriores a la infección, algo que aún está siendo investigado. En todo caso, estudios *in vitro* muestran que las dosis potencialmente eficaces del inhibidor de la proteasa lopinavir/ritonavir frente al SARS-CoV-2 serían muy superiores a las usadas frente al VIH, lo que sugiere que su utilización a esa concentración mínima eficaz dificultaría, por su potencial toxicidad, su uso en la práctica clínica ⁽¹⁰³⁾.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Lopinavir/ritonavir no está autorizado en España para el tratamiento de la COVID-19. Su utilización debe cumplir la normativa por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (RD 1015/2009) ⁽¹⁰⁷⁾, en este caso el “uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas”.

El médico responsable del tratamiento deberá justificar este uso en la historia clínica e informar adecuadamente al paciente y obtener su consentimiento oral que deberá constar en la historia clínica.

También puede accederse a este tratamiento a través de los ensayos clínicos abiertos, que es la recomendación de la AEMPS, ya que sigue siendo necesario generar evidencia científica.

Mecanismo de acción

Lopinavir proporciona la actividad antiviral al ser un inhibidor de la proteasa del virus, mientras que ritonavir actúa como potenciador farmacocinético, al inhibir el metabolismo de lopinavir y aumentar así sus niveles plasmáticos.

Indicaciones autorizadas en España

Lopinavir/ritonavir está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años infectados por virus de la inmunodeficiencia humana.

Posología, preparación y forma de administración

No se ha establecido la dosis de lopinavir/ritonavir en el tratamiento de la COVID-19. La recomendación posológica se basa en las dosis recomendadas para las indicaciones autorizadas del medicamento.

Pacientes Adultos

La dosis habitual recomendada es de 400/100 mg, dos veces al día.

Pacientes pediátricos

El laboratorio fabricante indica que las recomendaciones de dosificación para niños basadas en el peso están sustentadas por datos limitados. Para el cálculo de la dosificación en función de la superficie corporal consultar ficha técnica.

Preparación y forma de administración

Los comprimidos se administran por vía oral y deben tragarse enteros, sin masticar, romper ni triturar. Pueden ser administrados con, o sin alimentos.

Interacciones

Brandariz y colaboradores ⁽¹⁰⁸⁾ han estudiado la prevalencia de interacciones potenciales en pacientes COVID-19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir, detectando una alta prevalencia; más del 60% de los pacientes presentaban interacciones potenciales. Para el estudio se han incluido tanto la medicación domiciliaria como la medicación hospitalaria que tomaban los pacientes. Los factores de riesgo encontrados son la edad (> 65 años), el ingreso en UCI, la enfermedad previa respiratoria, psiquiátrica y la dislipemia, así como el número de fármacos prescritos. Por ello es importante conocer el perfil de interacciones potenciales en paciente COVID-19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir para mejorar la seguridad y efectividad de los tratamientos.

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:

KALETRA 100 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172006/FT_01172006.html

IV.1.3. REMDESIVIR

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

VEKLURY vial 100mg polvo liofilizado concentrado para
solución para perfusión

531,35€

Condiciones de conservación

Esta presentación en polvo liofilizado puede conservarse a temperatura ambiente por debajo de 30°C hasta el momento de su uso.

Clasificación ATC

J05A - Antivirales de acción directa

J05AB - Nucleósidos y nucleótidos, excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa

J05AB16 - Remdesivir

Características regulatorias

Remdesivir es el primer tratamiento para la COVID-19 que recibió una recomendación positiva para una autorización condicional por parte de la EMA ⁽⁷⁴⁾. La Comisión Europea (CE) emitió una autorización condicional de comercialización válida en toda la Unión Europea (UE) para Veklury (remdesivir), de la compañía farmacéutica Gilead, el 3 de julio de 2020. El medicamento debe administrarse en un centro hospitalario.

Utilización en COVID-19.

La recomendación de la EMA para autorizar la indicación del antiviral para el tratamiento de la COVID-19 se basó en los resultados del ensayo clínico pivotal multicéntrico y multinacional de fase 3 ACTT-1 ⁽¹⁰⁹⁾. El ACTT-1 es un ensayo clínico impulsado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (NIAID) que se llevó a cabo principalmente en Estados Unidos y Europa. Se incluyeron 1063 pacientes ingresados por COVID-19, de los cuales, 541 recibieron remdesivir frente a 521 que recibieron placebo. La variable empleada para medir su eficacia fue el tiempo hasta la recuperación clínica. Los resultados mostraron una eficacia del remdesivir superior al placebo, siendo la mediana del periodo de recuperación 11 días en el grupo que recibió remdesivir frente a 15 días en el grupo placebo. Es importante destacar que en el diseño del estudio no se empleó la mortalidad como variable a evaluar.

Sin embargo, de acuerdo con el ensayo SOLIDARITY, remdesivir no solamente no tendría efecto sobre el tiempo hasta la recuperación clínica, sino que tampoco lo tendría sobre la mortalidad general ni el tiempo hasta el inicio de la ventilación mecánica ⁽¹¹⁰⁾.

No obstante, mediante el análisis por subgrupos del estudio ACTT-1 se ha sugerido la hipótesis de una posible reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que requieren oxígeno no de alto flujo (NAF) y que fueron tratados con remdesivir (¹⁰⁹).

Alegre y col (¹¹¹) han analizado metodológicamente la fiabilidad y aplicabilidad clínica de los hallazgos por subgrupos sobre el efecto de remdesivir en la mortalidad en pacientes con COVID-19, llegando a la conclusión de que *“la hipótesis de que remdesivir podría reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que precisan oxígeno NAF presenta demasiada incertidumbre, y es probable que sea un hallazgo casual. Por tanto, es imprescindible la realización de un ensayo clínico aleatorizado sobre mortalidad en pacientes con oxígeno NAF”*.

Por otra parte, en el primer estudio en vida real realizado en España con el antiviral remdesivir en 123 pacientes hospitalizados durante más de 48 horas con COVID-19 grave, se ha observado que el medicamento es bien tolerado y se asocia a una baja mortalidad (4.1%) en pacientes con COVID-19 y neumonía con insuficiencia respiratoria (¹¹²). También se observó que la necesidad de ingreso en UCI y de ventilación mecánica fue del 19,5% y el 7,3%, respectivamente, con una mediana de 8 días de ingreso en el hospital.

Los autores, insisten en la importancia de utilizar este antiviral en la etapa inicial de la enfermedad, ya que el daño producido por el virus se puede evitar si se interrumpe su multiplicación precozmente. Además, la administración temprana de remdesivir consigue disminuir la estancia hospitalaria y hace menos necesaria la utilización de ventilación mecánica. Esto contribuye al mejor funcionamiento y optimización de los recursos del sistema sanitario ya que libera recursos hospitalarios.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Antes de su autorización y comercialización en nuestro país, la utilización de remdesivir se realizaba a través de ensayos clínicos o mediante el procedimiento para el acceso a medicamentos en situaciones especiales. Los requisitos para el acceso al tratamiento con remdesivir para pacientes con infección por SARS-CoV-2 fueron establecidos por el Ministerio de Sanidad y requerían varios

procedimientos administrativos previos: ^(71,113)

- Aprobación previa de la AEMPS. No podía iniciarse ningún tratamiento sin esta aprobación.
- La Solicitud a la AEMPS de tratamiento con remdesivir la realizaba el servicio de farmacia del hospital. Si todo era correcto, la medicación podía recibirse en el servicio de farmacia en 24 horas. La AEMPS estableció un servicio de atención en fines de semana para garantizar que pudiesen realizarse las solicitudes urgentes.
- El médico prescriptor debía acompañar un informe clínico en el que se indicaran explícitamente todos los criterios solicitados por la AEMPS. De no estar completo, la AEMPS solicitaba aclaraciones y se demoraba el envío de la medicación.

Para pacientes embarazadas o menores de edad candidatos a tratamiento con remdesivir, el procedimiento era un poco distinto.

- El médico prescriptor debía acceder a una aplicación del Laboratorio Gilead para solicitar la aprobación del tratamiento (<http://rdvcu.gilead.com>).
- Posteriormente el Servicio de Farmacia debía acceder a la aplicación de la AEMPS para solicitar el suministro de medicación en caso de aprobación del mismo.
- La presentación farmacéutica para embarazadas y menores de edad tiene un formato distinto y no puede intercambiarse con la de adultos.

En el momento actual, al estar comercializado de forma efectiva en nuestro país, estos procedimientos ya no son necesarios. Desde el 1 de marzo de 2021, Veklury se adquiere a través de los cauces habituales de compra con el laboratorio Gilead.

Según la AEMPS, se consideran candidatos a recibir tratamiento con remdesivir con una duración máxima de 5 días, los pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 que cumplan todos los criterios siguientes ⁽¹¹³⁾:

- Pacientes con necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo.

- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7 días de síntomas.
- Pacientes con enfermedad definida con un mínimo de dos de los siguientes criterios: $FR \geq 24$ rpm, $SpO_2 \leq 94\%$ en aire ambiente y $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg.

No deberá administrarse remdesivir en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad grave que precisen ventilación a alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva u Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO).
- Enfermedad hepática grave: ALT o AST ≥ 5 veces el límite normal.
- Pacientes con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min) o en hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Necesidad de dos inotrópicos para mantener tensión arterial.
- Evidencia de fallo multiorgánico.

Mecanismo de acción

Remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina que se metaboliza en las células huésped para formar el metabolito de nucleósidotrifosfato farmacológicamente activo. Remdesivir trifosfato actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN nacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral (¹¹⁴).

Indicaciones autorizadas en España

De acuerdo con la autorización de la CE, Veklury está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario. La AEMPS no recomienda el uso en pacientes de COVID-19 con enfermedad leve o moderada.

Posología, preparación y forma de administración

La dosis recomendada de remdesivir en pacientes que pesen al menos 40 kg es:

- Día 1: una dosis única de carga de remdesivir de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg administrados una vez al día mediante perfusión intravenosa.
- Duración de tratamiento: La duración total del tratamiento debe ser de al menos 5 días y no más de 10 días.

El vial de Veklury (100 mg de remdesivir) se reconstituye, en condiciones asépticas, con 19 ml de agua estéril para inyección. La solución resultante tiene una concentración de 5 mg/ml de remdesivir. Esta solución se puede almacenar hasta 4 horas a temperatura ambiente (20°C a 25°C) o 24 horas en refrigeración (2°C a 8°C) ⁽¹¹⁴⁾.

Para su administración, la solución anterior debe diluirse con 100 ml (en pacientes con severa restricción de fluidos) o 250 ml de cloruro sódico al 0,9 %, tanto si es una dosis de carga (200 mg) como la dosis de mantenimiento diaria (100 mg). La duración de la perfusión intravenosa será entre 30 y 120 minutos.

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:

VEKLURY vial 100mg polvo liofilizado concentrado para solución para perfusión

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf

IV.1.4. DEXAMETASONA

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

DEXAMETASONA KERN PHARMA 7,2 mg solución inyectable (6 mg de dexametasona base)	1.27€
--	-------

En el mercado farmacéutico español existen numerosas especialidades con dexametasona como principio activo, a distintas dosificaciones, para su administración oral y parenteral. En este apartado solo se ha incluido la primera

especialidad farmacéutica con dexametasona que incluyó la indicación en COVID-19 en ficha técnica. Esta presentación de dexametasona se ajusta a la dosis recomendada en el estudio Recovery (6 mg de dexametasona base), ofreciendo una mayor accesibilidad y comodidad en el tratamiento.

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura ambiente no superior a 25°C. Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Clasificación ATC

H02A - Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos

H02AB - Glucocorticoides

H02AB02 - Dexametasona

Características regulatorias

Medicamento sujeto a prescripción médica con receta y dispensación en oficinas de farmacia. Autorizado en España desde 1961 para otras indicaciones distintas a la COVID-19. Existen medicamentos genéricos comercializados.

Utilización en COVID-19

Al principio de la pandemia, las principales guías de práctica clínica (OMS, CDC, Cochrane Iberoamericano) no recomendaron el uso de corticoides para el manejo de pacientes con COVID-19 ya que en esos momentos no existían estudios fiables que hubieran evaluado la eficacia y seguridad de éstos en el tratamiento de dichos pacientes ⁽¹¹⁵⁾. A pesar de ello, y de acuerdo con el cuadro clínico del paciente, se utilizaban de manera empírica en dosis no estandarizadas.

En julio de 2020 se publicó el informe preliminar del ensayo RECOVERY sobre el uso de dexametasona en pacientes hospitalizados con diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 ⁽¹¹⁶⁾. Los resultados mostraron que el tratamiento con dexametasona, 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días, reducía la mortalidad a los 28 días en pacientes con COVID-19 que requerían un aporte extra de oxígeno, incluyendo la ventilación mecánica. No se encontró ningún beneficio entre los pacientes que no requerían oxígeno.

Estos hallazgos fueron corroborados por un meta-análisis prospectivo de 7 ensayos clínicos que incluyeron 1703 pacientes, de los que 647 murieron. La mortalidad global a los 28 días fue significativamente más baja entre los pacientes que recibieron corticoides comparado con los que recibieron placebo o tratamiento estándar ⁽¹¹⁷⁾. Los mejores resultados se obtuvieron con dexametasona en dosis baja, reduciendo la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requirieron soporte respiratorio.

La OMS publicó unas orientaciones provisionales sobre el uso de dexametasona y otros corticosteroides para tratar la COVID-19. En las orientaciones se hacen dos recomendaciones: ⁽¹¹⁸⁾

- Recomendación 1: La OMS recomienda firmemente administrar corticosteroides por vía oral o intravenosa para tratar a los pacientes graves o críticos de COVID-19.
- Recomendación 2: La OMS desaconseja tratar con corticosteroides a los pacientes con síntomas de esta enfermedad que no sean graves, salvo si ya los están tomando para tratar otras dolencias.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

La dexametasona se estuvo utilizando para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en el contexto de la práctica clínica habitual (fuera de ficha técnica) y también en ensayos clínicos autorizados. La AEMPS autorizó su uso en COVID-19 en septiembre de 2020 ⁽²⁾.

La dexametasona es un medicamento disponible en todo el mundo a un precio bajo. Está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, y en el listado de los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19 ⁽⁴⁾.

Mecanismo de acción

La dexametasona es un glucocorticoide que ejerce su acción biológica mediante la activación de la transcripción de los genes corticoide-sensibles. Los efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos se inducen, entre otras cosas, mediante la reducida formación, liberación y actividad de los mediadores

antiinflamatorios y a través de la inhibición de funciones específicas y migración de las células inflamatorias. Además, los corticoides pueden inhibir los efectos de linfocitos T y macrófagos sensibilizados sobre las células dianas.

Indicaciones autorizadas en España

La dexametasona está indicada en procesos que requieran tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor.

La AEMPS, en una nota informativa de fecha 18 de septiembre de 2020 ⁽²⁾, comunicó que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) concluía con que existe suficiente evidencia para considerar la dexametasona como una alternativa eficaz para el *“tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes mayores de 12 años con neumonía que requieren oxígeno, incluyendo aquellos que requieren suplemento de oxígeno hasta aquellos que requieren ventilación mecánica”*. Por ello, los laboratorios titulares de autorización de comercialización de dexametasona han podido solicitar la incorporación de la información de uso en sus fichas técnicas. Se ha autorizado como Medicamento de Uso hospitalario

En este sentido, Laboratorios Kern Pharma ha comercializado la nueva presentación de Dexametasona: DEXAMETASONA KERN PHARMA 7,2 mg solución inyectable (6 mg de dexametasona base). Está indicada para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos y adolescentes (de al menos 12 años de edad con un peso corporal de al menos 40 kg) que requieren terapia de oxígeno suplementaria.

Posología, preparación y forma de administración

La dexametasona puede administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa.

Pacientes adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

La dosis recomendada en el caso de infección por SARS-CoV-2 en adultos y adolescentes es de 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días ⁽²⁾.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse, durante o después de las comidas, ingeridos con la ayuda de suficiente líquido. La solución inyectable de dexametasona puede

administrarse por vía intravenosa lentamente (de 2 a 3 minutos) o por vía intramuscular.

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:

DEXAMETASONA KERN PHARMA 7,2 mg solución inyectable:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85636/FT_85636.pdf

IV.1.5. TOCILIZUMAB

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

ROACTEMRA 20 mg/ml, concentrado para solución para perfusión Vial de 4 ml (80 mg).	193 €
--	-------

ROACTEMRA 20 mg/ml, concentrado para solución para perfusión Vial de 10 ml (200 mg).	416 €
--	-------

Condiciones de conservación

Los viales deben conservarse en nevera (entre 2°C - 8°C).

Clasificación ATC

L04A - Inmunosupresores

L04AC - Inhibidores de la interleuquina

L04AC07 - Tocilizumab

Características regulatorias

Comercializado en España desde enero de 2009. Medicamento de uso hospitalario. Dispensación controlada en hospital. Medicamento biológico.

Utilización en COVID-19

El tocilizumab es uno de los primeros fármacos que se empleó durante la crisis sanitaria con el fin de frenar la fase inflamatoria de la infección por SARS-CoV-2.

Según la revisión sistemática y meta- análisis realizado por Shao y colaboradores ⁽¹⁹⁾ sobre el uso de tocilizumab para COVID-19 grave, no hay evidencia

concluyente de que tocilizumab proporcione algún beneficio adicional a los pacientes con COVID-19 grave. En este estudio se concluye que el uso del tocilizumab para los casos de COVID-19 debería reservarse para los ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Roche, compañía comercializadora del tocilizumab (RoActemra), realizó el ensayo COVACTA. Éste fue el primer estudio internacional fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que empleó el tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19. En una nota de prensa del 29 de julio de 2020, Roche anunció que este ensayo no alcanzó su objetivo principal de mejoría en el estado clínico de pacientes con neumonía asociada a COVID-19, ni el objetivo secundario de reducción de mortalidad ⁽¹²⁰⁾. Los resultados definitivos del ensayo, publicado el 25 de febrero de 2021, confirman que en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19, el uso de tocilizumab no resultó en una mejoría significativa en el estado clínico de los pacientes ni en una reducción en la mortalidad alcanzado el día 28 al compararlo con el uso de placebo ⁽¹²¹⁾.

Por otra parte, los resultados del ensayo REMAP-CAP, publicados en la revista New England Journal of Medicine el 25 de febrero de 2021, sugieren que, en pacientes críticos con COVID-19 ingresados en UCI que reciben soporte orgánico, el tratamiento con antagonistas del receptor de la IL-6 como tocilizumab y sarilumab resultó superior al estándar de cuidado en lo que respecta a días sin necesidad de soporte orgánico y supervivencia ⁽¹²²⁾.

En la misma línea, los resultados preliminares del ensayo RECOVERY sugieren una reducción en la mortalidad expresada de la siguiente manera: por cada 25 pacientes tratados con tocilizumab, se estaría salvando una vida extra. Además, observaron una reducción del 38% al 33% en la probabilidad de progresión hacia la ventilación mecánica invasiva o muerte en pacientes que todavía no estaban recibiendo dicho soporte respiratorio ⁽¹²³⁾.

Basándose en los resultados del ensayo REMAP-CAP y los resultados preliminares del ensayo RECOVERY, el comité responsable de las guías COVID-19 de los NIH cambiaron su postura con respecto al uso de tocilizumab en la enfermedad, emitiendo la siguiente recomendación: *“El comité recomienda el uso de tocilizumab*

(dosis única intravenosa de 8 mg/kg, hasta 800 mg) en combinación con dexametasona (6 mg diarios durante un máximo de 10 días) en determinados pacientes hospitalizados que presentan una rápida descompensación respiratoria debido a la COVID-19” (58). Los pacientes incluidos en esta población son:

- Pacientes recientemente hospitalizados que han ingresado en UCI en las 24 horas anteriores y que requieren Ventilación Mecánica Invasiva (VMI), Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI), u oxígeno con cánula nasal de alto flujo.
- Pacientes recientemente hospitalizados (no en la UCI) con necesidades de oxígeno en rápido aumento que requieren VMNI u oxígeno con cánula nasal de alto flujo y reactantes de fase aguda en títulos elevados.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Tocilizumab no está autorizado en España para el tratamiento de la COVID-19. Su utilización debe cumplir la normativa por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Durante los meses iniciales de la pandemia, tocilizumab fue uno de los medicamentos con mayor demanda para su empleo en pacientes con COVID-19. Hasta tal punto que para asegurar el suministro del medicamento en las indicaciones autorizadas se realizó la importación de una presentación de 20 mg/ml (400 mg) para ser usada específicamente en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Mecanismo de acción

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a los receptores solubles y de membrana de la IL-6, una citoquina proinflamatoria producida por células como los linfocitos T y B, los monocitos o los fibroblastos.

Indicaciones autorizadas en España

Tocilizumab está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil, la arteritis de células gigantes en adultos y el CRS asociado al tratamiento con CART (terapia inmunocelular).

Posología, preparación y forma de administración

La dosis de tocilizumab se calcula en función del peso del paciente. Una vez calculada la dosis, se elige la combinación de viales de RoActemra que mejor se ajuste a las necesidades del paciente: viales de 10 ml (200 mg) y viales de 4 ml (80 mg). La dosis de tocilizumab recomendada para el tratamiento de la COVID-19 por las autoridades sanitarias es la siguiente: ⁽¹⁾

Pacientes adultos

Se administra una dosis fija en función del peso del paciente:

- Pacientes con peso ≥ 75 kg: se administra una dosis única de 600 mg.
- Pacientes con peso < 75 kg: se administra una dosis única de 400 mg.

Excepcionalmente, se puede valorar la administración de una segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión en aquellos pacientes que experimenten un repunte de los parámetros analíticos tras una mejoría parcial, ya sea clínica y/o analítica.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RoActemra IV en niños menores de 2 años. La dosis a administrar se fija de acuerdo al peso:

- Peso < 30 kg, se administra una dosis única de 12 mg/kg.
- Peso ≥ 30 kg: se administra una dosis única de 8 mg/kg

Excepcionalmente, y si hay una respuesta favorable, se puede valorar una segunda infusión a las 12 horas desde la primera infusión.

Preparación y forma de administración

RoActemra debe ser diluido con una solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 0,9 % mediante una técnica aséptica. En pacientes pediátricos, según su peso, el volumen de la solución final será de 50 o 100 ml, para ello deberá extraerse del envase de 50 o 100 ml la cantidad de solución equivalente al volumen de concentrado de RoActemra necesario para la dosis del paciente.

Tras su dilución, el producto debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora. La solución diluida final es física y químicamente estable a 30°C

durante 24 horas protegida de la luz. RoActemra no se debe administrar simultáneamente con otros medicamentos a través de la misma vía IV.

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08492001/FT_08492001.pdf

IV.1.6. SARILUMAB

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

KEVZARA 150 mg solución inyectable 1,14 ml (Disponible en jeringa y pluma precargadas)	537,2€
KEVZARA 200 mg solución inyectable 1,14 ml (Disponible en jeringa y pluma precargadas)	537,2€

Condiciones de conservación

Conservar en nevera (2°C - 8°C). No congelar. Conservar la jeringa precargada/pluma precargada en el embalaje original para protegerla de la luz.

Clasificación ATC

L04A - Inmunosupresores

L04AC - Inhibidores de la interleuquina

L04AC14 - Sarilumab

Características regulatorias

Autorizado en España desde julio de 2017. Medicamento de diagnóstico hospitalario. Dispensación controlada en hospital. Medicamento biológico.

Utilización en COVID-19

La farmacéutica francesa Sanofi, comercializadora de Kevzara, anunció el 1 de septiembre de 2020 el fracaso de éste como posible tratamiento frente a la COVID-19. El motivo de la suspensión del ensayo que la propia compañía llevaba a cabo se debió a que el fármaco evidenció efectos adversos, quedando descartado para estudios en el ámbito del SARS-CoV-2 (¹²⁴).

Sin embargo, los resultados del ensayo REMAP-CAP, publicados en la revista New England Journal of Medicine el 25 de febrero de 2021, sugieren que, en pacientes críticos con COVID-19 ingresados en UCI que reciben soporte orgánico, el tratamiento con antagonistas del receptor de la IL-6 como tocilizumab y sarilumab resultó superior al estándar de cuidado en lo que respecta a días sin necesidad de soporte orgánico y supervivencia. Para este ensayo se incluyeron pacientes adultos con COVID-19, quienes, en las 24 horas posteriores a recibir soporte orgánico en UCI, fueron aleatoriamente asignados a recibir tocilizumab, sarilumab, o el estándar de cuidado (grupo control). El estudio contó con un total de 803 pacientes, de los cuales 353 recibieron tocilizumab, 48 sarilumab y 402 el tratamiento estándar (¹²²).

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Sarilumab no está autorizado en España para el tratamiento de la COVID-19. Su utilización debe cumplir la normativa por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La AEMPS recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Mecanismo de acción

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano subtipo IgG1 que se une específicamente a los receptores IL-6 tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la transmisión de señales mediada por IL-6.

Indicaciones autorizadas en España

Kevzara está indicado, en combinación con metotrexato, para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente, o que son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Se puede administrar Kevzara en monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con Metotrexato no es adecuado.

Posología, preparación y forma de administración

Pacientes adultos

Dosificación: 200 o 400 mg IV en una única infusión.

Pacientes Pediátricos

No hay dosis establecidas en niños. De acuerdo con la ficha técnica, no se ha establecido la seguridad y eficacia de sarilumab IV en menores de 2 años.

Preparación y forma de administración

Sarilumab se prepara diluido en 100 ml de cloruro sódico al 0,9% para administrar IV en 1 hora.

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196005/FT_1171196005.html

IV.1.7. SILTUXIMAB

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

SYLVANT 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión 616€

Condiciones de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Clasificación ATC

L04A - Inmunosupresores

L04AC - Inhibidores de la interleuquina

L04AC11 - Siltuximab

Características regulatorias

Comercializado en España desde octubre de 2014. Medicamento de uso hospitalario. Dispensación controlada en hospital. Medicamento biológico.

Utilización en COVID-19

No existen datos publicados sobre la eficacia del siltuximab en pacientes con COVID-19 ⁽⁵⁸⁾.

Las guías COVID-19 de los NIH y la IDSA recomiendan que no se utilicen anticuerpos monoclonales anti IL-6 (siltuximab) para el tratamiento de la COVID-19, excepto en ensayos clínicos ^(58,80).

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Siltuximab no está autorizado en España para el tratamiento de la COVID-19. Su utilización debe cumplir la normativa por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La AEMPS recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Mecanismo de acción

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables, de gran afinidad con las formas solubles de la IL-6 humana. Siltuximab impide la unión de la IL-6 humana tanto a los receptores solubles como a los receptores de membrana de la IL-6.

Indicaciones autorizadas en España

Sylviant está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HHV-8).

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114928001/FT_114928001.pdf

IV.1.8. ANAKINRA

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

KINERET 100 mg/0,67 ml solución inyectable en jeringa precargada. 36 €

Condiciones de conservación

Conservar los viales en nevera (entre 2°C - 8°C).

Clasificación ATC

L04A - Inmunosupresores

L04AC - Inhibidores de la interleuquina

L04AC03 - Anakinra

Características regulatorias

Comercializado en España desde enero de 2015. Medicamento de diagnóstico hospitalario. Dispensación controlada en hospital. Medicamento biológico.

Utilización en COVID-19

Aunque existen ensayos clínicos en marcha donde se está evaluando la eficacia y seguridad de anakinra para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados.

Las guías para el manejo de la COVID-19 de los NIH establecen que existe insuficiente información para recomendar a favor o en contra del uso de inhibidores de la IL-1, como anakinra, para el tratamiento de la COVID-19 ⁽⁵⁸⁾.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Anakinra no está autorizado en España para el tratamiento de la COVID-19. Su utilización debe cumplir la normativa por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La AEMPS recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Mecanismo de acción

Anakinra neutraliza la actividad biológica de la IL-1 α e IL-1 β al inhibir, por mecanismos competitivos, su unión al receptor de tipo I de la IL-1. La IL-1 es una citoquina proinflamatoria clave, que interviene en muchas respuestas celulares.

Indicaciones autorizadas en España

Anakinra está autorizado en España para el tratamiento de la artritis reumatoide, síndromes periódicos asociados a criopirina y la enfermedad de Still.

Posología, preparación y forma de administración

La dosis recomendada de Kineret para su uso en artritis reumatoide según la ficha técnica es de 100 mg administrados una vez al día en inyección subcutánea.

En el estudio de cohortes de Huet y colaboradores sobre el uso de anakinra en pacientes con afectación severa por COVID-19 se empleó anakinra subcutánea, 100 mg administrados dos veces al día durante 72 horas y posteriormente 100 mg al día durante 7 días ⁽¹²⁵⁾.

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/102203006/FT_102203006.html#4-1-indicaciones-terap-uticas

IV.1.9. BARICITINIB

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

OLUMIANT 2 mg comprimidos recubiertos con película	37€
OLUMIANT 4 mg comprimidos recubiertos con película	37€

Condiciones de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar a temperatura ambiente.

Clasificación ATC

L04A - Inmunosupresores

L04AA - Inmunosupresores selectivos

L04AA37 - Baricitinib

Características regulatorias

Comercializado en España desde octubre de 2017. Medicamento de diagnóstico hospitalario. Dispensación controlada en hospital. Medicamento biológico.

Utilización en COVID-19.

Baricitinib es un agente inmunosupresor que fue aprobado por la FDA el 19 de noviembre de 2020 como uso de emergencia para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se autorizó su uso en combinación con remdesivir en pacientes hospitalizados (adultos y pediátricos a partir de los dos años de edad) enfermos de COVID-19, con $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ en aire ambiente, que requieren oxígeno suplementario, VMI o ECMO. La evaluación de la eficacia y seguridad de baricitinib en monoterapia como tratamiento de la COVID-19 sigue en curso en ensayos clínicos y no está autorizado por la FDA (¹²⁶).

La decisión de su aprobación se basó en los resultados preliminares del ensayo ACTT2 (¹²⁷). Este ensayo evaluó si baricitinib (4 mg/día durante 14 días o hasta el alta hospitalaria si se producía antes) afectaba al tiempo que tardaban los sujetos que también tomaban remdesivir en recuperarse de la COVID-19. El estudio incluyó 1033 pacientes con COVID-19 moderado o grave. De éstos, 515 recibieron baricitinib más remdesivir (grupo experimental) y 518 placebo más remdesivir (grupo control). En sus resultados exponen que la mediana de tiempo hasta la recuperación clínica fue de 7 días para baricitinib más remdesivir y de 8 días para el placebo más remdesivir, describieron también un 30% más de probabilidades de haber mejorado su estado clínico en el día 15 para los del primer grupo. La mortalidad a los 28 días fue del 5,1% en el grupo experimental y del 7,8% en el grupo control. Por último, resultaron menos frecuentes los eventos adversos de gravedad entre los que recibieron baricitinib. Para todos estos resultados, los efectos fueron estadísticamente significativos.

El ensayo RECOVERY añadió baricitinib como brazo de tratamiento en enero de 2021 y se está estudiando su efecto sobre pacientes hospitalizados con enfermedad grave.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Baricitinib no está autorizado en España para el tratamiento de la COVID-19. Su utilización debe cumplir la normativa por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La AEMPS recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Mecanismo de acción

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. Las JAK son enzimas que transducen la señalización de una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, la inflamación y la función inmune. Estas dos quinasas inician la transducción de la señal iniciada por la unión de la IL-6 a su receptor y también están implicadas en la transducción de la señal de otras citoquinas.

Indicaciones autorizadas en España

En España, baricitinib está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa (moderada a grave) y la dermatitis atópica (moderada a grave).

Posología, preparación y forma de administración

No se han establecido dosis de baricitinib para su uso en pacientes COVID-19. La recomendación posológica se basa en las dosis recomendadas para las indicaciones autorizadas del medicamento.

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 4 mg una vez al día.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Baricitinib en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

La administración de Baricitinib es por vía oral, con o sin alimentos en cualquier momento del día.

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170002/FT_1161170002.pdf

IV.1.10. RUXOLITINIB

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

JAKAVI 5 mg comprimidos	33.8€
JAKAVI 10 mg comprimidos	67.6€
JAKAVI 15 mg comprimidos	67.6€
JAKAVI 20 mg comprimidos	67.6€

Condiciones de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Clasificación ATC

L01X - Otros agentes antineoplásicos

L01XE - Inhibidores directos de la protein-quinasa

L01XE18 - Ruxolitinib

Características regulatorias

Medicamento de diagnóstico hospitalario. Dispensación controlada en hospital.

Medicamento biológico. Autorizado en España desde junio de 2013.

Utilización en COVID-19

Novartis, laboratorio fabricante de Jakavi, realizó el ensayo RUXCOVID (¹²⁸) - ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo - para evaluar la eficacia y seguridad del ruxolitinib en pacientes con COVID-19. Este estudio comparó el uso de ruxolitinib y la práctica clínica habitual

con el uso de placebo en pacientes mayores de 12 años hospitalizados por COVID-19 no intubados ni ingresados en UCI. En el estudio se incluyeron 432 pacientes. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que habían muerto, desarrollado una insuficiencia respiratoria (necesidad de ventilación mecánica) o sido ingresados en la UCI una vez alcanzado el día 29.

En una nota de prensa del 14 de diciembre de 2020, Novartis actualizó los resultados del estudio declarando que no habían alcanzado su objetivo principal. Según los resultados, la proporción de pacientes que padeció alguna de las complicaciones (muerte, ventilación mecánica o ingreso en UCI) fue del 12% en el grupo experimental y del 11,8% en el grupo control (¹²⁹).

La guía de los NIH recomienda que no se empleen inhibidores de la Janus quinasa como el ruxolitinib para el tratamiento de la COVID-19 salvo en el contexto de ensayos clínicos.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Ruxolitinib no está autorizado en España para el tratamiento de la COVID-19. Su utilización debe cumplir la normativa por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La AEMPS recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de este fármaco a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Mecanismo de acción

Ruxolitinib es un agente inmunosupresor, inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a JAK1 y JAK2. Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune.

Indicaciones autorizadas en España

Jakavi está indicado en adultos con mielofibrosis primaria y mielofibrosis secundaria a policitemia vera o a trombocitopenia esencial, para el tratamiento de la esplenomegalia u otros síntomas relacionados con la enfermedad. Está también

indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera cuando existe resistencia o intolerancia a la hidroxiurea.

Posología, preparación y forma de administración

En el ensayo RUXCOVID, los pacientes recibieron ruxolitinib oral 5 mg dos veces al día durante 14 días (¹²⁸).

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773015/FT_112773015.html#4-2-posolog-a-y-forma-de-administraci-n

IV.1.11. INTERFERONES BETA-1A, BETA-2B Y ALFA-2B

Especialidad farmacéutica / PVP por unidad

Interferón beta-1A

AVONEX 30 microgramos/0,5 ml solución inyectable en pluma precargada	231,8€
PLEGRIDY 125 microgramos solución inyectable en jeringa/pluma precargada sc	468,1€
PLEGRIDY 63 94 microgramos solución inyectable en jeringa/pluma precargada	609,5€
REBIF 22 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho	161,3€
REBIF 44 microgramos/0,5 ml solución inyectable en cartucho	308,2€

Interferón beta-1B

BETAFERON 250 microgramos/ml, polvo y disolvente para solución inyectable	63,85€
EXTAVIA 250 microgramos/ml polvo y disolvente para solución inyectable	63,85€

Condiciones de conservación

Interferón beta-1A: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Interferón beta-1B: No conservar a temperatura superior a 25°C.

Clasificación ATC

L03A – Inmunoestimulantes

L03AB – Interferones

L03AB05 – Interferón alfa-2B

L03AB07 – Interferón beta-1A

L03AB08 – Interferón beta-1B

Características regulatorias

Los interferones beta-1A y beta-1B están comercializados en España en las formas de presentación anteriormente descritas. Son fármacos biológicos de uso hospitalario. El interferón alfa-2B **NO** está comercializado en España.

Utilización en COVID-19.

El objetivo de usar interferones para tratar la COVID-19 es estimular la respuesta inmune del organismo frente a la infección, especialmente durante las primeras fases de la enfermedad. En los primeros momentos de la pandemia fue un tratamiento coadyuvante utilizado en China después de que la Universidad de Wuhan hiciera una débil recomendación a favor de su uso inhalado (¹³⁰).

Los resultados del ensayo clínico SOLIDARITY, en el que 2063 pacientes recibieron interferón beta-1A subcutáneo solo o en combinación con lopinavir/ritonavir, mostraron que éste tuvo poco o ningún efecto en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en términos de mortalidad, inicio de la ventilación y duración de la estancia hospitalaria. El brazo del ensayo encargado de evaluar su eficacia se suspendió el 16 de octubre de 2020 (¹¹⁰).

Existe un ensayo clínico en curso impulsado por NIAID llamado ACTT-3. Se trata de un ensayo clínico que evaluará la combinación de interferón beta-1A subcutáneo y remdesivir comparado con remdesivir solo (¹³¹).

Aunque se están realizando diversos ensayos clínicos con interferones para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la COVID-19, en el momento actual, no existe evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que apoye su uso para el tratamiento de la COVID-19.

Condiciones especiales de uso en España en COVID-19

Los interferones beta-1A, beta-1B y alfa-2A no están autorizados en España para el tratamiento de la COVID-19. Su utilización debe cumplir la normativa por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La AEMPS recomienda seguir los protocolos de manejo clínico de cada hospital, así como la utilización de estos fármacos a través de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento.

Mecanismo de acción

Actividad antivírica e inmunorreguladora, mediada por su interacción con receptores celulares específicos en la superficie de células humanas; inhibiendo la expresión del ARN mensajero viral, incrementando la presentación de antígenos virales a través del aumento en la expresión de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y activando la expresión de genes (Interferon Stimulated Genes) que combaten la replicación viral.

Indicaciones autorizadas en España

Los interferones beta-1A y beta-1B están indicados en España para el tratamiento de distintas formas de esclerosis múltiple.

Posología, preparación y forma de administración

La guía de la Universidad de Wuhan recomienda para el tratamiento de la COVID-19 la siguiente dosis de interferón alfa en adultos: 5 millones de UI, dos veces al día inhalado ⁽¹³⁰⁾. En España no hay comercializada ninguna presentación para inhalación.

En el ensayo clínico SOLIDARITY se administró interferón beta-1A subcutáneo en tres dosis de 44 µg los días 1, 3 y 6 ⁽¹¹⁰⁾.

En el ensayo clínico ACTT-3 se utiliza interferón beta-1A subcutáneo en cuatro dosis de 44 µg los días 1, 3, 5 y 7 ⁽¹³¹⁾.

Ficha Técnica

Para más información sobre este medicamento consultar la ficha técnica en:

Interferón beta-1A:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98063008/FT_98063008.html

Interferón beta-1B:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108454008/FT_108454008.html#4-1-indicaciones-terap-uticas

IV.1.12. PLASMA DE CONVALECIENTE

El plasma extraído de individuos que se han recuperado de alguna enfermedad, denominado plasma de convaleciente, se ha utilizado desde hace más de un siglo como tratamiento de distintas enfermedades, entre las que se incluyen enfermedades respiratorias de origen viral (¹³²), y, por ello, se ha propuesto como una opción terapéutica para pacientes con COVID-19.

Gran parte de los individuos recuperados de COVID-19 producen suficiente cantidad de anticuerpos neutralizantes frente al SARS-CoV-2 para protegerse frente a la reinfección, aunque todavía existe incertidumbre con respecto a la duración de dicha inmunidad (³⁴). El uso del plasma de convaleciente en pacientes COVID-19 reside en la hipótesis de que éste permitiría una inmunización pasiva de un posible receptor al neutralizar las partículas de SARS-CoV-2.

El 1 de abril de 2020 la Comisión Europea instó a las autoridades sanitarias competentes en sangre y componentes sanguíneos a trabajar en un programa común para toda la Unión Europea sobre obtención y transfusión de plasma de convaleciente de COVID-19.

De acuerdo con esto, en España, el Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST) - órgano asesor del Ministerio de Sanidad en materia transfusional - en su reunión mantenida el 15 de abril de 2020, acordó seguir las indicaciones del documento **“Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use”** (¹³³), publicado el 8 de abril y actualizado el 30 de noviembre. De esta manera, procedieron a la elaboración del

documento **“Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)”**, que posteriormente actualizaron el 10 de diciembre de 2020 ⁽³⁾.

En Estados Unidos, el 23 de agosto de 2020, la FDA emitió una autorización de uso de emergencia del plasma de convaleciente ^(134,135) tras los resultados de un análisis retrospectivo que realizó junto a la Clínica Mayo sobre su eficacia. Para este análisis se emplearon los datos de un programa emprendido por la propia Clínica Mayo con el que más de 70.000 estadounidenses recibieron plasma de convaleciente ⁽¹³⁶⁾. Los resultados sugieren que el plasma de convaleciente con títulos elevados de anticuerpos puede ser más beneficioso que el plasma con títulos bajos en pacientes no intubados, especialmente cuando se administra en las 72 horas siguientes al diagnóstico.

Sin embargo, esta autorización no está exenta de críticas ya que en las guías de tratamiento de los NIH indican que el análisis realizado por la FDA para emitir la autorización de uso de emergencia no es suficiente para establecer la eficacia o seguridad del plasma de convaleciente debido a la falta de un grupo control aleatorizado y no tratado, y a los posibles factores de confusión ⁽⁵⁸⁾.

Dentro de los grandes ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han evaluado la eficacia y seguridad del plasma de convaleciente para el tratamiento de la COVID-19 destaca el ensayo RECOVERY.

El comité del ensayo RECOVERY, el 14 de enero de 2020 cerró el reclutamiento de pacientes para la rama correspondiente al plasma de convaleciente. El motivo fue la ausencia de pruebas convincentes de que reclutamiento adicional pudiera aportar resultados concluyentes acerca de algún beneficio en la mortalidad de los pacientes, ya fuera en general o para algún subgrupo concreto. Este comité revisó los datos de los pacientes asignados al azar al plasma de convaleciente frente a los que recibieron el tratamiento habitual. Tras la lectura de los resultados preliminares del ensayo que incluyó 10406 participantes, no se encontraron diferencias significativas en el criterio de valoración primario de mortalidad a los 28 días (18% en ambos grupos) ⁽¹³⁷⁾.

IV.2. PROBLEMAS DE SUMINISTRO DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA LA COVID-19

Durante los meses iniciales de la pandemia se produjo un incremento muy importante en el consumo de los medicamentos utilizados en pacientes con COVID-19. Los medicamentos utilizados para el propio tratamiento de la infección respiratoria por SARS-CoV-2, así como los tratamientos derivados de su hospitalización, se incrementaron bruscamente. Esto se hizo notar especialmente en las unidades de cuidados intensivos, que aumentaron de forma notable su capacidad de atender a pacientes críticos, muchos de ellos intubados y con un elevado requerimiento de medicamentos como cisatracurio, propofol, midazolam, morfina, metadona, etc. aumentando su demanda hasta un 600% ⁽⁷³⁾.

Por otra parte, medicamentos utilizados para otras enfermedades como Cloroquina, Tocilizumab, Lopinavir/ritonavir y otros, se empezaron a utilizar en COVID-19 produciendo un desabastecimiento que la AEMPS tuvo que solucionar restringiendo las solicitudes hospitalarias para pacientes COVID-19 y también importando medicamentos extranjeros con objeto de garantizar la continuidad de tratamiento para las enfermedades crónicas no relacionadas con la COVID-19 ⁽⁷⁰⁾. La AEMPS hizo un llamamiento para no almacenar por encima de las necesidades y ajustar el tratamiento a grupos de pacientes que, en ausencia de otra evidencia, estuvieran más graves.

No obstante, esto supuso que, para cubrir su demanda, los centros sanitarios recibieran medicamentos con el mismo principio activo comercializados por distintos laboratorios y con diferentes etiquetados, medicamentos con apariencia similar o medicamentos etiquetados en otros idiomas, lo que puede aumentar el riesgo de errores de medicación.

Por ello, el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España) dio las siguientes **recomendaciones:** ⁽¹³⁸⁾

- Revisar los nuevos medicamentos que se reciben ante los problemas de suministros en esta situación excepcional, para detectar si tienen etiquetados que puedan llevar a confusión o envasados con apariencia

similar, y establecer medidas para reducir la posibilidad de que ocurran errores.

- Controlar los medicamentos que se van dispensando a las unidades clínicas para evitar que coexistan medicamentos con la misma composición y distinto acondicionamiento.
- Advertir a los profesionales sanitarios de los cambios que se van produciendo en las presentaciones y que comprueben el etiquetado de los medicamentos nuevos.
- Re-etiquetar en caso necesario los medicamentos (p.ej. ante un idioma no comprensible).
- En caso de disponer de recursos, preparar en el Servicio de Farmacia soluciones intravenosas estandarizadas de los medicamentos con mayor riesgo de error.

En el momento actual, con fecha de 7 de mayo de 2021, no existen problemas de suministro de estos medicamentos. No obstante, para evitar que se repita esta situación, y con el objetivo de no dejar a ningún paciente sin tratamiento, el Ministerio de Sanidad ha creado una reserva estratégica de medicamentos esenciales para dar una rápida respuesta a posibles nuevos brotes y, por otra parte, los laboratorios deben notificar las existencias y previsiones de determinados medicamentos esenciales para detectar potenciales problemas de suministro ⁽⁷³⁾.


















IV.3. INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LA COVID-19

Las diferentes terapias experimentales para el tratamiento de la COVID-19 incluyen fármacos antirretrovirales, inmunomoduladores y otros medicamentos que tienen un perfil de interacciones importante entre ellos y con los fármacos prescritos en la práctica clínica habitual.

The Liverpool Drug Interaction Group está formado por miembros del Departamento de Farmacología de la Universidad de Liverpool. Este grupo de profesionales proporciona un recurso informático para conocer las interacciones farmacológicas entre medicamentos habitualmente prescritos y los utilizados para tratar varias patologías (infección por el VIH, infección por hepatitis B, infección por hepatitis C, colangitis biliar primaria y varios tipos de cáncer) ⁽¹³⁹⁾.

En marzo de 2020 ampliaron esta actividad para elaborar un recurso con las interacciones de medicamentos experimentales y los habituales en el ejercicio de la medicina en pacientes con COVID-19. Este recurso informático de interacciones se puede encontrar en: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

Figura 8: Captura de una pantalla del recurso COVID-19 Drug Interactions. Ejemplo de interacción entre cloroquina y azitromicina. Fuente: The Liverpool Drug Interactions Group. Covid19-druginteractions.org. 2021.

Drugs	Co-medications	Drug Interactions
Search drugs... 	Search co-medications... 	<input type="checkbox"/> Check COVID/COVID drug interactions Reset Checker
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	Switch to table view Results Key
<input checked="" type="checkbox"/> Chloroquine 	<input checked="" type="checkbox"/> Azithromycin 	<div>Potential Interaction</div> <div>Chloroquine</div> <div>Azithromycin</div> <div>More Info </div> <div>Quality of Evidence: Low </div> <div>Summary:</div> <div>Coadministration of azithromycin (1000 mg) with chloroquine (600 mg) increased azithromycin Cmax and AUC by 15% and 3%, respectively. Chloroquine Cmax and</div>
<input type="checkbox"/> Convalescent plasma 	<input type="checkbox"/> Bamlanivimab 	
<input type="checkbox"/> COVID-19 vaccine (Pfizer/BioNTech) 	<input type="checkbox"/> Baricitinib 	
<input type="checkbox"/> Dalteparin (Covid-19 Adjunct Therapy) 	<input type="checkbox"/> Basiliximab 	
<input type="checkbox"/> Dexamethasone 	<input type="checkbox"/> Beclometasone 	
<input type="checkbox"/> Enoxaparin (Covid-19 Adjunct Therapy) 	<input type="checkbox"/> Bedaquiline 	
	<input type="checkbox"/> Belatacept 	

NOTA: En la columna de la derecha "Drug Interactions" nos indica que existe una interacción potencial y emite un informe con la calidad de la evidencia, un resumen y una descripción de la de la interacción, y la bibliografía correspondiente. Este informe se puede personalizar y descargar en formato PDF.

Para ayudar a la prescripción de medicamentos para la COVID-19, este grupo también ha elaborado diversas tablas en formato PDF en las que se pueden ver las posibles interacciones de medicamentos habituales con los fármacos experimentales utilizados para la COVID-19 (antivirales e inmunomoduladores). Las tablas describen mediante símbolos las posibles consecuencias de la interacción y aquello que puede ser importante en el tratamiento de estos pacientes. Los documentos se actualizan periódicamente e incluyen también las vacunas para la COVID-19 y terapias con anticuerpos. Las tablas actualizadas se pueden encontrar en: <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources>

Estos recursos son de acceso libre y el Liverpool Drug interactions Group aconseja la consulta frecuente de los mismos en su página web ya que la información que contienen se actualiza a medida que aparecen nuevos datos.

IV.4. ACCESO A MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES: PROCEDIMIENTO

Los medicamentos anteriormente revisados para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 requieren, para su utilización en España, el cumplimiento de lo dispuesto en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales ⁽¹⁰⁷⁾. Esto no es aplicable a remdesivir y dexametasona puesto que ambos están comercializados y autorizados en nuestro país para el tratamiento de la COVID-19.

Este decreto facilita el acceso a medicamentos en investigación a pacientes que no disponen de un tratamiento satisfactorio y sufren una enfermedad gravemente debilitante o que pone en peligro su vida. Se diferencian 3 situaciones: uso de medicamentos en investigación, uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y el acceso a medicamentos extranjeros.

IV.4.1. Medicamentos en Investigación (Uso compasivo)

La AEMPS puede autorizar el uso de medicamentos en investigación antes de su comercialización en España, para pacientes concretos sin una alternativa terapéutica disponible satisfactoria, que no forman parte de un ensayo clínico y que están en una situación clínica que no permite esperar a que finalice la investigación y los nuevos tratamientos se autoricen. El acceso a estos medicamentos puede hacerse de forma individualizada para un paciente o acogéndose a una autorización temporal de uso emitida por la AEMPS para un grupo de pacientes.

No se incluye en esta definición la utilización de un medicamento cuando su objetivo sea la investigación. En este caso debe considerarse como un **ensayo clínico con medicamentos** y seguir la normativa al respecto ⁽¹⁴⁰⁾.

IV.4.2. Medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas

Incluye el uso de medicamentos aprobados cuando existe la necesidad de utilizarlos en condiciones diferentes a las autorizadas; es decir, condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada. Son varios los medicamentos incluidos en este apartado los que se emplean en la COVID-19.

La AEMPS puede emitir recomendaciones para tener en cuenta en los protocolos terapéutico-asistenciales elaborados por los centros sanitarios y así lo hizo en la primera ola de la pandemia para diversos medicamentos utilizados en la COVID-19 ⁽¹⁾.

La utilización de medicamentos ya autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica no necesita de autorización por la AEMPS. El médico responsable del tratamiento deberá:

- Justificar este uso en la historia clínica.
- Informar adecuadamente al paciente y obtener su consentimiento.
- Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

IV.4.3. Medicamentos extranjeros

La AEMPS cuenta con un procedimiento para el acceso a medicamentos autorizados en otros países, pero no autorizados en España en aquellos casos en que su utilización sea imprescindible.

IV.4.4 Tramitación de las solicitudes

La AEMPS dispone de una aplicación para el envío telemático de las solicitudes de acceso a medicamentos en situaciones especiales que incluye tanto medicamentos en investigación (**uso compasivo**) como medicamentos no registrados en España (**medicamentos extranjeros**). En casos de urgencia vital en los que no se pueda esperar a la gestión a través de la aplicación, la solicitud de medicamentos podrá realizarse vía telefónica. El enlace al recurso telemático se puede consultar en:

<https://sede.aemps.gob.es/usoHum/otros/medicamentos-situaciones-especiales.html>

La solicitud de la medicación la realiza el Servicio de Farmacia del hospital donde se encuentre el paciente. La solicitud se realiza a través de la aplicación telemática de MSE y se acompañará de la siguiente documentación:

- Conformidad de la dirección del centro.
- Informe clínico del médico responsable en el que se justifique la necesidad del medicamento para el paciente, se indique la duración prevista del tratamiento, el número de envases requeridos y la conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comercialización en los casos que así lo requiera.

La AEMPS revisará, evaluará y validará la solicitud emitiendo una **autorización de tratamiento**. Así mismo, y si procede, se emitirá una autorización de importación del medicamento correspondiente (medicamento extranjero). El laboratorio farmacéutico importador debe proceder a la entrega del medicamento en el servicio de farmacia del hospital solicitante.

Antes de la administración del medicamento al paciente será necesario obtener el **consentimiento informado** del paciente o de su representante legal ^(107,141).

IV.4.5. Consentimiento informado ^(107,141)

Medicamentos en fase de Investigación (Uso compasivo)

Antes de la administración del medicamento, debe obtenerse un consentimiento por escrito del paciente (o en su caso, de su representante legalmente autorizado), tras informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos.

Medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas

Consentimiento para uso fuera de indicación o fuera de ficha técnica de un medicamento ya aprobado para otras indicaciones de uso. El médico responsable del tratamiento deberá justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos

potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre. En estos casos se obtendrá preferiblemente de un **consentimiento oral**. Se recomienda al médico que haga constar en la historia clínica la obtención del consentimiento oral.

Sólo en caso de que el tratamiento suponga *“riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente”* se solicitará un consentimiento escrito del paciente. Por ejemplo, los riesgos de los tratamientos con lopinavir/ritonavir, interferones no suponen necesidad de consentimiento escrito.

IV.5. INVESTIGACIÓN CLÍNICA SOBRE COVID-19

Las autoridades sanitarias recomiendan realizar estudios clínicos aleatorizados y multicéntricos que generen conocimiento útil, y que los resultados obtenidos se compartan rápidamente con la comunidad científica ⁽⁶⁸⁾. Para difundir los resultados de los estudios clínicos existen diversas bases de datos de acceso libre para investigadores y población general.

IV.5.1. Registro Español de Estudios Clínicos ⁽¹⁴²⁾

En España existe el Registro Español de estudios clínicos (REec), que es una base de datos pública de uso libre y gratuito para todo usuario, accesible desde la página web de la AEMPS, cuyo objetivo es servir de fuente de información primaria en materia de estudios clínicos con medicamentos. El REec contiene la información de todos los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España desde el 1 de enero de 2013, e información sobre estudios observacionales con medicamentos desde el 2 de enero de 2021.

Permite realizar una búsqueda avanzada utilizando diversos filtros: estado del reclutamiento, género, fase del estudio, edad, embarazo, lactancia, estudios con resultados, etc.

Con el objeto de facilitar la búsqueda de ensayos clínicos autorizados en España sobre la COVID-19, la AEMPS ha puesto a disposición de los investigadores, médicos y pacientes una base de datos que permite identificar los distintos estudios

clínicos que se están llevando a cabo en nuestro país. Permite realizar una búsqueda avanzada utilizando diversos filtros: estudios por tipo de ensayo, centro donde se realiza, tratamiento investigado y población estudiada. Los **ensayos clínicos** autorizados para evaluar medicamentos sobre COVID-19 pueden consultarse en la siguiente dirección Web:

- Ensayos clínicos autorizados sobre COVID-19 -

Esta información se complementa con la obtenida a través de **estudios observacionales** con medicamentos, en los que se recogen datos de los pacientes con el fin de investigar sobre el uso, seguridad y efectividad de éstos. Los estudios observacionales autorizados con medicamentos sobre la COVID-19 pueden consultarse en la siguiente dirección Web:

- Estudios observacionales con medicamentos sobre la COVID-19 -

IV.5.2. ClinicalTrials.gov ⁽¹⁴³⁾

ClinicalTrials.gov es un registro de ensayos clínicos desarrollado por los NIH que ofrece información actualizada sobre estudios clínicos. Contiene ensayos clínicos y estudios observacionales. Es la mayor base de datos de estudios clínicos, con más de 376.000 estudios de 220 países con fecha de 7 de mayo de 2021.

Permite la búsqueda avanzada mediante la combinación de campos específicos: tipo y fase del estudio, estudios con resultados, participantes, localización de los estudios, población de estudio (sexo y edad), promotor, fecha de inicio.

Actualmente proporciona un acceso directo a más de 5.600 estudios clínicos relacionados con la COVID-19 (con fecha de 7 de mayo de 2021) en la siguiente dirección Web:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>

IV.5.3. EU ClinicalTrialsRegister ⁽¹⁴⁴⁾

El Registro de Ensayos Clínicos de la UE permite buscar información sobre ensayos clínicos que se llevan a cabo en la UE y el Espacio Económico Europeo (EEE), y también ensayos clínicos realizados fuera de la UE /EEE que están vinculados al desarrollo europeo de la medicina pediátrica.

Pueden realizarse búsquedas avanzadas combinando diversos campos: país, población (edad, género), fase del ensayo, medicamento a investigar. El Registro de Ensayos Clínicos de la UE contiene actualmente más de 39.000 ensayos clínicos (con fecha de 7 de mayo de 2021).

IV.5.4. Ensayo clínico Solidarity (Solidaridad) ⁽¹⁰¹⁾

Solidarity es un ensayo clínico internacional promovido por la OMS para encontrar un tratamiento eficaz contra la COVID-19.

El estudio se anunció el 18 de marzo de 2020. Es uno de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados más importantes del mundo sobre tratamientos contra la COVID-19. En este estudio participaron cerca de 500 hospitales de más de 30 países, con un número total de participantes superior a 12.000 pacientes. Al realizar un único gran ensayo se evita el riesgo de que, al realizarse múltiples ensayos pequeños, no se generen las pruebas sólidas necesarias para determinar la eficacia relativa de los posibles tratamientos.

En el ensayo se comparan los distintos tratamientos experimentales frente a la práctica clínica asistencial con el objetivo de evaluar su eficacia relativa contra la COVID-19. El objetivo es evaluar si alguno de los medicamentos:

- Mejora la supervivencia (reduce la mortalidad).
- Reduce la necesidad de respiración mecánica.
- Reduce la duración de la estancia hospitalaria.

Opciones de tratamiento del estudio

Las opciones terapéuticas estudiadas inicialmente fueron:

- Hidroxicloroquina
- Remdesivir
- Lopinavir/ritonavir
- Interferón beta-1A

El ensayo clínico Solidarity es un ensayo flexible. La plataforma mundial del ensayo está lista para evaluar rápidamente nuevas opciones terapéuticas.

Resultados del estudio

El 2 de diciembre de 2020 la OMS publicó los resultados del ensayo Solidarity. Estos resultados indican que los regímenes terapéuticos con remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón tuvieron poco o ningún efecto sobre las variables valoradas (mortalidad, necesidad de respiración mecánica y duración de estancia hospitalaria) ⁽¹¹⁰⁾.

Previamente, el 4 de julio de 2020, la OMS había interrumpido los grupos de tratamiento de la COVID-19 con hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir ya que además de su ineficacia, se habían observado indicios de posibles efectos adversos.

IV.5.5. Ensayo clínico RECOVERY ⁽¹⁰⁰⁾

El estudio RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) es un ensayo clínico controlado y aleatorizado que investiga los posibles tratamientos para pacientes hospitalizados en el Reino Unido con diagnóstico de SARS-CoV-2 confirmado por PCR. El estudio se lleva a cabo en 176 Hospitales del Sistema de Salud (NHS) del Reino Unido y está coordinado por la Universidad de Oxford.

El reclutamiento de pacientes se inició el 19 de marzo de 2020 y se estima que el ensayo clínico finalizará en junio de 2021. A fecha de 7 de mayo de 2021 ya se han incluido en el estudio más de 39.000 pacientes ingresados en hospitales del Reino Unido. Inicialmente solo incluían pacientes mayores de 18 años, pero luego, dicho criterio fue anulado. También se incluyen mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Los datos son revisados por un comité externo, cada dos semanas. El **objetivo principal del ensayo** es evaluar los efectos de los tratamientos estudiados en la **mortalidad a los 28 días** después de la aleatorización. En el ensayo los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los siguientes brazos de tratamiento o bien no recibieron ningún tratamiento adicional:

- Lopinavir-Ritonavir
- Hidroxicloroquina
- Azitromicina
- Dexametasona

- Tocilizumab
- Plasma de convaleciente

El estudio tiene un diseño adaptativo, por lo que a lo largo del tiempo pueden excluirse determinados tratamientos que hayan mostrado su eficacia o ineficacia, y añadirse otros nuevos. Desde su inicio con los fármacos anteriormente mencionados, se han añadido los siguientes:

- Colchicina
- Aspirina
- REGN-COV2 (combinación de dos anticuerpos antivirales)
- Baricitinib
- Dimetilfumarato

Resultados del estudio

Con fecha de 7 de mayo de 2021, los investigadores principales del estudio RECOVERY han dado los siguientes comunicados de prensa:

- 5 de junio de 2020. *“No se han encontrado beneficios con el uso de hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados con COVID-19”.*
- 6 de junio de 2020. *“Dexametasona reduce la mortalidad hasta un tercio en pacientes hospitalizados con complicaciones severas por COVID-19”.*
- 29 de junio de 2020. *“No se han encontrado beneficios con el uso de lopinavir/ritonavir en pacientes hospitalizados con COVID-19”.*
- 14 de diciembre de 2020. *“No se han encontrado beneficios con el uso de azitromicina en pacientes hospitalizados con COVID-19”.*
- 15 de enero de 2021. *“El ensayo RECOVERY cierra el reclutamiento de pacientes para el tratamiento con plasma de convaleciente en individuos hospitalizados con COVID-19”.*
- 11 de febrero de 2021: *“Tocilizumab reduce la mortalidad en pacientes ingresados con COVID-19”.*
- 5 de marzo de 2021: *“El ensayo RECOVERY cierra el reclutamiento de pacientes para el tratamiento con aspirina en individuos hospitalizados con COVID-19”.*

V. DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica recoge los datos de los fármacos considerados por la AEMPS esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19 e incluidos en el documento “***Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2***” (1). A fecha de su última actualización, de 9 de julio de 2020, solamente uno de los fármacos que incluye este documento (remdesivir) había recibido una autorización, por parte de las autoridades sanitarias españolas, para ser usado en COVID-19. Desde entonces, solamente la dexametasona se ha sumado a este reducido grupo de medicamentos que han recibido una autorización para su uso en nuestro país.

Si bien es cierto que algunos de estos medicamentos han recibido algún grado de recomendación favorable para su uso en varias guías de tratamiento de la COVID-19, otros no han logrado recoger la evidencia suficiente para poder ser recomendados, mientras que otros, han demostrado ser ineficaces o, incluso, perjudiciales. En este sentido, se aprecia que la información procedente de ensayos clínicos aleatorizados ha sido limitada.

Llama la atención que medicamentos tales como la cloroquina/hidroxicloroquina o lopinavir/ritonavir se hicieran hueco rápidamente en los protocolos hospitalarios de todo el país a principios de la pandemia. Especialmente, teniendo en cuenta que la evidencia de la que se disponía era muy limitada y los estudios que los recomendaban fueron poco concluyentes y de calidad cuestionable. Esto, inevitablemente, conduce a la reflexión acerca de las razones que motivaron a los clínicos a usar fármacos fuera de sus indicaciones para tratar a estos pacientes.

Presumiblemente, la desesperación e incertidumbre generadas por esta nueva enfermedad fueron, mayoritariamente, el móvil que incentivó el uso de fármacos con más que dudosa eficacia como cloroquina/hidroxicloroquina. Así mismo, esto explicaría que se emplearan fármacos fundamentados en hipótesis tales como que, al existir picos de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en algunos pacientes graves, inhibidores de ésta (siltuximab) o de su receptor (tocilizumab y sarilumab),

así como otros inmunomoduladores (anakinra, baricitinib, ruxolitinib e interferones), podrían postularse como alternativas terapéuticas. Todo ello contribuyó al uso indiscriminado de antivirales y moduladores de la respuesta inmune ya conocidos en pacientes con COVID-19, cuyas características, difieren de las de aquellos que los reciben en sus indicaciones autorizadas.

En este caso podríamos llegar a hablar de una auténtica transmisión de desinformación. Una de las fuentes originales de desinformación fueron los ensayos clínicos hechos en China, de los que no se podía obtener una información detallada. El Dr. Jiang Gao de la Universidad de Qindao publicó un artículo en el que se aseguraba que los beneficios del uso de cloroquina supera con creces sus limitaciones ⁽¹⁴⁵⁾. Su uso se justificaba por su acreditada actividad anti CoV-2 *in vitro* ⁽¹⁴⁶⁾. A fecha de hoy, el trabajo del Dr. J. Gao acumula más de 2200 citas. Éstos se continuaron con ensayos clínicos occidentales que no cumplían los mínimos estándares de calidad, y que no fueron revisados escrupulosamente. Uno de ellos, que cita el trabajo del Dr. Jiang Gao para justificar su puesta en marcha, es un ensayo clínico lleno de limitaciones, de un grupo francés que muestran que la hidroxicloroquina combinada con azitromicina (y sola) reduce la carga viral en pacientes hospitalizados ⁽⁹⁶⁾. Este trabajo acumula más de 4000 citas, lo que, junto con su fecha de publicación en la web de la editorial, en marzo de 2020, indica que tuvo un gran impacto.

La supuesta eficacia de lopinavir/ritonavir para tratar COVID-19 se fundamenta en la experimentación *in vitro* y en algunos ensayos clínicos que se realizaron durante el SARS que provocaba CoV-1. Los resultados eran “prometedores” pero nunca fueron concluyentes ⁽¹⁴⁷⁾, en parte por la baja incidencia de esta enfermedad si la comparamos con su hermana actual.

La complejidad para realizar ensayos clínicos en una situación de máxima urgencia asistencial, de una enfermedad que cursa con la mayor amplitud de síntomas y evoluciones clínicas posible, desde asintomáticos hasta fallos multiorgánicos, dificultó la toma de decisiones. En un primer momento, cuando se producían centenares de fallecimientos diarios, la falta de una información previa fiable hacía necesaria una coordinación institucional entre servicios y hospitales; lo que no llegó

a producirse por la falta de un organismo que registrara en tiempo real los resultados de los protocolos que se iban siguiendo, y de esa forma evitar al máximo efectos contraproducentes. Esa labor de intercambio de información se hizo en un primer momento gracias a las relaciones personales, llamadas telefónicas, mensajes, etc.

Con el tiempo, algunos de estos fármacos, especialmente cloroquina/hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir, demostraron no ser eficaces en el tratamiento de la COVID-19, y fueron retirados de todos los protocolos y guías de manejo clínico. En estos hallazgos tuvieron un papel protagonista los grandes ensayos clínicos aleatorizados que se impulsaron con el fin de compartir con la comunidad científica posibles alternativas eficaces de tratamiento, destacando los ensayos RECOVERY ⁽¹⁰⁰⁾ y SOLIDARITY ⁽¹¹⁰⁾.

Una vez demostrada la falta de eficacia de estos tratamientos, el siguiente paso es reflexionar sobre los efectos deletéreos que pudieron tener al ser administrados en algunos pacientes. Para identificarlos, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) ha estado realizando un seguimiento estrecho de las sospechas de reacciones adversas notificadas con fármacos utilizados para la COVID-19, que puede consultarse en la web de la AEMPS. Aun así, contar con una base de datos multicéntrica a nivel internacional para el registro de todos los eventos adversos sería una estrategia de seguridad que merece ser considerada, ya que permitiría ampliar conocimientos y realizar análisis exhaustivos y representativos.

Un hecho que merece atención es la autorización anticipada de remdesivir por parte de la Comisión Europea, lo cual pone en el punto de mira la influencia comercial que emerge y presiona la regulación de los medicamentos en situación de pandemia. Este fármaco fue inicialmente desarrollado para el tratamiento de la hepatitis C y, posteriormente, testado para el tratamiento de la enfermedad por el virus del Ébola. En la COVID-19, remdesivir no ha demostrado mejorar la mortalidad en pacientes ingresados ⁽¹¹⁰⁾. Esta situación ha puesto de manifiesto la vulnerabilidad de las instituciones sanitarias frente a la influencia comercial. Por un lado, es cierto que, en el contexto actual, cierta agilidad regulatoria es necesaria,

sin embargo, la urgencia de encontrar tratamientos no debería nunca imponerse sobre la confianza en la evidencia científica y los principios bioéticos.

Un caso muy distinto es el de la dexametasona, medicamento de bajo coste y ampliamente comercializado que, a pesar de no recibir recomendaciones favorables para su uso, se empleó de forma empírica por los profesionales médicos de nuestro país, quienes apelaban a su poder antiinflamatorio. Más tarde, los datos procedentes del estudio RECOVERY lo proclamaron uno de los tratamientos más prometedores, siendo en el momento actual la mejor opción terapéutica para pacientes ingresados que reciben soporte respiratorio, de acuerdo con la evidencia científica disponible. En este momento, dexametasona está autorizado y comercializado en España en una presentación específica (6mg de dexametasona base) para el tratamiento de la COVID-19.

En este contexto, merece la pena discutir cómo se han acelerado los procesos de publicación de la información científica relativa al COVID-19. El desafío ha sido, conciliar la urgencia de actuar, con la generación de nuevos conocimientos y su aplicabilidad. Así, los autores han encontrado una forma de evitar las largas esperas en los tiempos de publicación mediante el uso de servidores de preimpresión. Se trata de plataformas que permiten a los investigadores incluir sus manuscritos para ser accesibles por sus lectores sin demora. Esto no ha estado exento de críticas, puesto que podría facilitar la difusión de datos erróneos al no haber sido revisados por pares o evaluados por la editorial.

Otro debate sobre el que merece la pena hacer hincapié es el de las guías de tratamiento de acceso público. Inicialmente concebidas para facilitar la toma de decisiones por parte del personal sanitario, se convirtieron, para el público no sanitario, en un recurso fácil para la obtención de datos sobre posibles soluciones farmacológicas a la enfermedad o como profilaxis, facilitando la automedicación y la búsqueda indiscriminada de productos de fácil obtención como la azitromicina, doxiciclina, aspirina, clopidogrel o anticoagulantes orales.

El peligro de esto reside, no solamente en el riesgo de eventos adversos e interacciones entre fármacos (por ejemplo: el uso combinado de hidroxiclороquina y azitromicina aumenta el riesgo de alargamiento del intervalo QT), sino también en

la falsa ilusión de protección que conduce al olvido de normas básicas de prevención tales como el lavado de manos, uso de mascarilla o distanciamiento social.

Esto último, sumado a la influencia negativa de las redes sociales y otros medios sobre el público general, hace necesario elaborar propuestas de información dirigidas a la población general que sean entendibles y basadas en la evidencia científica.

A todo este caos informativo hay que añadir la falta de profesionalidad de numerosos medios de comunicación que no solo no fueron capaces de informar correctamente de la gravedad de la enfermedad, de su facilidad de transmisión y de la existencia de pacientes asintomáticos con capacidad de contagiar fácilmente, lo que se conocía desde febrero de 2020; también, más recientemente, estos medios recogen informaciones de la supuesta resistencia de las variantes de CoV-2 a la respuesta inmune, especialmente como consecuencia de una baja eficacia *in vitro* de los anticuerpos de personas vacunadas, cuando la evidencia de los ensayos clínicos con plasma hiperinmune sugiere que la inmunidad frente a CoV-2 dependería más de la respuesta celular que de la humoral, como podría esperarse por el tipo celular afectado (neumocitos).

En definitiva, pasado más de un año desde el comienzo de la pandemia, parece que empieza a haber esperanzas de que la situación pueda resolverse gracias al despliegue de los programas de vacunación. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad urgente de desarrollar fármacos eficaces en la prevención de la enfermedad grave y limitación de las complicaciones a largo plazo. En este sentido, el manejo idóneo de la COVID-19 requiere un enfoque multifacético que incluya el uso de antivirales en las primeras fases de la enfermedad para prevenir la replicación viral, inmunomoduladores para combatir el estado hiperinflamatorio que se aprecia en las fases avanzadas y anticoagulantes para prevenir las complicaciones tromboembólicas.

VI. CONCLUSIONES

1. No se han desarrollado nuevos fármacos eficaces que actúen específicamente contra el SARS-CoV-2, su tratamiento se ha limitado al uso de medicamentos comercializados para otras indicaciones (medicamentos reposicionados).
2. Los **antivirales** Cloroquina/Hidroxiclороquina y Lopinavir/Ritonavir han sido descartados como opciones terapéuticas contra la COVID-19. El antiviral Remdesivir está autorizado en España, aunque ha obtenido resultados contradictorios sobre sus efectos en el tiempo de recuperación y no ha demostrado disminución de la mortalidad en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
3. La Dexametasona es el único **inmunomodulador** que ha demostrado una clara mejoría en la supervivencia de pacientes graves. Han surgido datos prometedores de los ECA con anticuerpos monoclonales anti IL-6 (Tocilizumab y Sarilumab) y Baricitinib. Los ECA que han investigado el plasma de convaleciente y el uso de interferones no han mostrado beneficios en la mortalidad. En cuanto a Ruxolitinib, Anakinra y Siltuximab, en el momento actual no se dispone de suficientes datos procedentes de ECA que apoyen su eficacia o seguridad en COVID-19.
4. Es necesaria la realización de ECA que generen nueva evidencia sobre antivirales eficaces para prevenir la replicación viral e inmunomoduladores que frenen la cascada inflamatoria en pacientes graves.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. Actualizado 9 julio 2020 [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9919/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH 28/2020: El CHMP concluye que la dexametasona es una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19 [Internet]. Publicado 18 septiembre 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-28-2020-dexametasona.pdf?x95597>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Directrices para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. Actualizado 10 diciembre 2020 [Consultado 21 enero 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/C-OVID-19_Directrices_Plasma_donantes_convalecientes.pdf
4. Ministerio de Sanidad. Resolución de 30 de marzo de 2021, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por la que se modifica la de 19 de junio de 2020, por la que se establece el listado de los medicamentos considerados esenciales en la gestión de la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, en virtud de lo dispuesto en el artículo 19.1 del Real Decreto-ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. [Internet]. BOE núm. 91, de 16 de abril de 2021, páginas 43585 a 43588. Disponible en: [https://www.boe.es/eli/es/res/2020/06/19/\(2\)](https://www.boe.es/eli/es/res/2020/06/19/(2))
5. Ministerio de Sanidad. Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Actualizado 15 enero 2021 [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
6. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1 [Internet]. Publicado 21 enero 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
7. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 3 [Internet]. Publicado 23 enero 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf?sfvrsn=d6d23643_8
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update – 22 January 2020. ECDC: Stockholm; 2020.

9. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; second update – 26 January 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
10. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 11 [Internet]. Publicado 31 enero 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4
11. Ministerio de Sanidad. Nota de prensa: El Centro Nacional de Microbiología confirma un caso de coronavirus en La Gomera [Internet]. Publicado 31 enero 2020 [Consultado 11 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ca/gabinete/notasPrensa.do?id=5036>
12. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 22 [Internet]. Publicado 11 febrero 2020.
Disponible en: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update – 22 January 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
14. Wallinga, J, Teunis, P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004;160(6),509-516. doi: 10.1093/aje/kwh255
15. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report - 51 [Internet]. Publicado 11 marzo 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
16. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19 [Internet]. BOE núm. 67, de 14 de marzo de 2020, páginas 25390 a 25400. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3692>
17. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10247):313-319. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31304-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0)
18. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial Laboratory Seroprevalence Survey Data [Internet]. Cdc.gov. 2020 [Consultado 1 enero 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/commercial-lab-surveys.html>
19. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, KlenaJD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020;180(12):157-1586. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4130

20. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [Consultado 10 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
21. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine* [Internet]. 2020;59:102951. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951>
22. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(4):335-337. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30048-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30048-0)
23. Milton DK. A Rosetta Stone for Understanding Infectious Drops and Aerosols. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2020; 9(4):413-415. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa079>
24. Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med* [Internet]. 2015;57(5):501-508. doi: [10.1097/JOM.0000000000000448](https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000448)
25. Molero García JM. COVID-19. SARS-CoV-2 [Internet]. GdT de Enfermedades Infecciosas semFYC. Actualizado 24 marzo 2020 [Consultado 15 noviembre 2020]. Disponible en: https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2020/03/covid-19-semFYC-presentacion-actualizada_200325.pdf
26. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(16):1564-1567. doi: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973)
27. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Who.int. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
28. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y and Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(4):967. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9040967>
29. Riccardo F, Ajelli M, Andrianou XD, Bella A, Del Manso M, Fabiani M, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic. *medRxiv* [Internet]. 2020 [Consultado 10 diciembre 2020]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20056861>
30. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020;581(7809):465-469. doi: [10.1038/s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x)
31. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(6):656-657. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
32. Van Kampen JJA, Van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with

- coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* [Internet]. 2021;12:267. doi: 10.1038/s41467-020-20568-4
33. Ministerio de Sanidad. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 [Internet]. Actualizado 24 abril 2020 [Consultado 5 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/INTERPRETACION_DE_LAS_PRUEBAS.pdf
 34. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. [Internet]. Uptodate.com. Actualizado 31 marzo 2021 [Consultado 14 abril 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>.
 35. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):565-574. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
 36. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, Van Looy B, Van den Berge M, Veenemans J, et al. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis* [Internet]. 2020; 222(8):1265-1269. doi: 10.1093/infdis/jiaa463
 37. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR et al. Magnitude and kinetics of anti-SARS-CoV-2 antibody responses and their relationship to disease severity. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021;72(2):301-308. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa979>
 38. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He W-T, et al. Isolation of potent SARSCoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* [Internet]. 2020;369(6506):956-963. doi: 10.1126/science.abc7520
 39. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher C, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell* [Internet]. 2020 [Consultado 20 diciembre 2020];181(7):1489-1501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
 40. Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* [Internet]. 2020;587:1-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2598-9>
 41. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 2020;395(10224):565-574. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 42. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* [Internet]. 2020;182(4):812- 827.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>

43. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* [Internet]. 2020;592(7852):116-121. doi: 10.1038/s41586-020-2895-3
44. Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S, Crawford KHD, Bloom JD, Veerler D, et al. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *medRxiv* [Internet]. 2021 [Consultado 22 abril 2021]. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.25.20219063>
45. Munnink BBO, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* [Internet]. 2021;371(6525):172-177. doi: 10.1126/science.abe5901
46. Davies N, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* [Internet]. 2021;372(6538). doi: 10.1126/science.abg3055
47. Kemp SA, Collier DA, Datir R, Ferreira I, Gayed S, Jahun A, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature* [Internet]. 2021;592(7853):277-282. doi: 10.1038/s41586-021-03291-y
48. Mir D, Rego N, Resende PC, López-Tort F, Fernandez-Calero T, Noya V, et al. Recurrent dissemination of SARS-CoV-2 through the Uruguayan-Brazilian border. *medRxiv* [Internet]. 2021 [Consultado 22 abril 2021]. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.06.20249026>
49. Thomson EC, Rosen LE, Shepherd JG, Spreafico R, Da Silva Filipe A, Wojcechowskyj JA, et al. The circulating SARS-CoV-2 spike variant N439K maintains fitness while evading antibody-mediated immunity. *Cell* [Internet]. 2021;184(5):1171-1187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.037>
50. Hadfield J, Bedford T, Neher R, Hodcroft E, Sibley T, Huddleston J, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics* [Internet]. Nextstrain.com. 2021 [Consultado 30 abril 2021]. Disponible en: <https://nextstrain.org/sars-cov-2#sit-reps>
51. Hoffman M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020;181(2): 271-280. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
52. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept* [Internet]. 2012;2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294
53. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2020;63(3):364-74. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
54. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* [Internet]. 2005;11(8):875-9. doi: 10.1038/nm1267

55. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
56. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020;9(1):727-32. doi: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
57. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383:2255-73. doi: 10.1056/NEJMr2026131
58. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Nih.gov. 2021 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
59. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
60. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria [Internet]. Actualizado 18 junio 2020 [Consultado 5 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
61. Ministerio de Sanidad. Manejo en atención primaria y domiciliaria de la COVID-19 [Internet]. Actualizado 18 junio 2020 [Consultado 5 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_primaria.pdf
62. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *Jacc Case Rep* [Internet]. 2020;2(9):1379-1382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.008>
63. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020;29(8):104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941
64. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(15):748-755. doi: 10.1093/cid/ciaa243
65. Ministerio de Sanidad. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19 [Internet]. Actualizado 26 febrero 2021 [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf
66. Ministerio de Sanidad. Guía de actuación ante la aparición de casos de COVID-19 en centros educativos [Internet]. Actualizado 26 febrero 2021 [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Guia_actuacion_centros_educativos.pdf

67. Ministerio de Sanidad. Manejo clínico del COVID-19: Unidades de cuidados intensivos [Internet]. Actualizado 18 junio 2020 [Consultado 5 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVID-19.pdf
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre investigación clínica sobre la COVID-19 [Internet]. Actualizado 19 noviembre 2020 [Consultado 28 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/informacion-sobre-investigacion-clinica-sobre-la-covid-19/>
69. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19 [Internet]. Publicado 13 noviembre 2020 [Consultado 15 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19-20201112.pdf?x53593>
70. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH 21/2020: Recomendaciones para la distribución de Tocilizumab [Internet]. Publicado 7 agosto 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-21-2020-tocilizumab.pdf?x53593>
71. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Remdesivir 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. [Consultado 7 diciembre 2020]. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse/loginForm.do> (Solo disponible para usuarios con acceso a la aplicación informática de medicamentos en situaciones especiales).
72. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota de seguridad MUH (FV) 07/2020: Cloroquina/Hidroxiclороquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19 [Internet]. Actualizado 14 mayo 2020 [Consultado 12 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-7-2020-Hidroxiclороquina2.pdf?x27133
73. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH 8/2020: Recomendaciones de la AEMPS para la gestión de medicamentos para el manejo de pacientes con enfermedades en fase terminal o paliativa en la situación sanitaria actual [Internet]. Publicado 31 marzo de 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH_08-2020-medicamentos-paliativos.pdf?x27133
74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH 17/2020: La EMA emite recomendación positiva para autorización de comercialización condicional del primer tratamiento para la COVID-19 [Internet]. Publicado 25 junio 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-17-2020-Remdesivir.pdf?x57200>

75. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Who.int. 2021 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es>
76. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [Internet]. Europa.eu [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en>
77. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Cdc.gov. 2021 [Consultado 20 abril 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/>
78. Office of the commissioner. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Fda.gov. 2021 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
79. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. [Internet]. Who.int. 2021 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
80. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch A, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung V, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. Idsociety.org. [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
81. Díaz E, Menéndez RA, Cortés PV, Escapa MG, Suberviola B, Lázaro AS, et al. Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los grupos de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis (GTEIS) y del grupo de trabajo de transfusiones y hemoderivados (GTTH). Med Intensiva [Internet]. 2021;45(2):104-121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.017>
82. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA [Internet]. 2020;323(18):1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019
83. Kim AY, Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults. [Internet]. Uptodate.com. Actualizado 24 marzo 2021 [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults#H478803960>
84. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Fard SN, Niccoli L and Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. Drugs [Internet]. 2020;80(18):1929-1946. doi: 10.1007/s40265-020-01421-w
85. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. Virus Res [Internet]. 2020;286:198070. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198070
86. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos [Internet]. Portalfarma.com. 2021 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
87. González Guitián C, Sobrido Prieto M. Buscar en Medline con Pubmed: guía de uso en español. Fistera [Internet]. Fistera.com. Disponible en: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/mas-sobre-guias/buscar-pubmed/>

88. Fernández-Altuna MA, Martínez A, Arriarán E, Gutiérrez Rayón D, Toriz HA, Lifshitz A. Uso de los MeSH: una guía práctica. *Inv Ed Med* [Internet]. 2016;5(20): 220-229. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riem.2016.02.004>
89. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020;35:101738. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
90. Lasheras I, Santabábara J. Use of antimalarial drugs in the treatment of COVID-19: A window of opportunity?. *MedClin* [Internet]. 2020;155(1):23–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.004>
91. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020;71(15):732-739. doi: 10.1093/cid/ciaa237
92. Pimentel J, Andersson N. Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID-19: una revisión sistemática exploratoria. *Biomedica* [Internet]. 2020;40(2):80-85. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5478>
93. RECOVERY. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020 [Internet]. [Recoverytrial.net](https://www.recoverytrial.net). Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
94. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine [Internet]. Publicado 15 junio 2020 [Consultado 23 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
95. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa MUH 15/2020: La AEMPS toma medidas con respecto a los ensayos clínicos para la COVID-19 con hidroxiclороquina [Internet]. Publicado 22 junio 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-15-2020-hidroxiclороquina.pdf?x74012>
96. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
97. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and

- azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine et Maladies Infectieuses* [Internet]. 2020;50(4):384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>
98. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;97:396-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>
 99. RECOVERY. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) Trial on azithromycin, 14 December 2020 [Internet]. *Recoverytrial.net*. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-finds-no-benefit-from-azithromycin-in-patients-hospitalised-with-covid-19#:~:text=with%20COVID-19,RECOVERY%20trial%20finds%20no%20benefit%20from,patients%20hospitalised%20with%20COVID19&text=A%20total%20of%202582%20patients,after%20the%20onset%20of%20symptoms>
 100. RECOVERY. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy [Internet]. *Recoverytrial.net*. 2021 [Consultado 21 abril 2020]. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net>
 101. Organización Mundial de la Salud. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19 [Internet]. *Who.int*. 2021 [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
 102. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Hidroxicloroquina sulfato 25mg/ml suspensión oral [Internet]. Actualizado 18 julio 2017 [Consultado 20 diciembre 2020]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/PN_Formulas/H/HIDROXICLOROQUINA_SULFATO_25mg_ml_SUSP_HIP.pdf
 103. Waters L and Rockstroh J. COVID-19 research: an opinion piece. *HIV Med* [Internet]. 2020;21(8):536-540. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hiv.12913>
 104. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 382:1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
 105. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10259):1345-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
 106. Organización Mundial de la Salud. La OMS interrumpe los grupos de tratamiento de la COVID-19 con hidroxicloroquina y con la combinación lopinavir/ritonavir [Internet]. *Who.int*. Publicado 4 julio 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
 107. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales [Internet]. *BOE* núm.174, de 20 de julio de 2009, páginas 60904 a 60912. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>

108. Brandariz-Nuñez D, Correas-Sanahuja M, Guarco E, Picón R, García B, Gil R. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes COVID 19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir. *MedClin* [Internet]. 2020;115(7):281-287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.026>
109. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 383:1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
110. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(6):497-511. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
111. Alegre-del Rey EJ, Gil-Sierra MD, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos. *Farm Hosp* [Internet]. 2021;45(1):28-31. doi: 10.7399/fh.11591
112. Garcia-Vidal C, Meira F, Cózar-Llistó A, Dueñas G, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, et al. Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2021;34(2): 136-140. doi: 10.37201/req/018.2021
113. Ministerio de Sanidad. Protocolo farmacoclinico del uso de Remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la Enfermedad por COVID-19 en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Publicado 8 septiembre 2020 [Consultado 15 diciembre 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf
114. European Medicines Agency. Ficha técnica: Veklury 100 mg powder for concentrate for solution for infusion [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf
115. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, Lipworth S, Cheng V, Harris E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produce dearly in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ* [Internet]. 2020 [Consultado 22 diciembre 2020]; 369. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1936>
116. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *NEJM* [Internet]. 2021;384(8):693-704. doi: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021436?articleTools=true>
117. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2020;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023
118. Organización Mundial de la Salud. Corticosteroides para el tratamiento de la COVID-19. Orientaciones evolutivas [Internet]. Publicado el 2 de septiembre de 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334338/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf>

119. Lan SH, Lai CC, Huang HT, Chang SP, Lu LC and Hsueh PR. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;5(3):106103. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106103
120. Roche. An update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. [Internet]. Roche.com. Publicado 29 Julio 2020. Disponible en: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>
121. Rosas IO, Bräu N, Walters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2028700
122. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
123. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* [Internet]. 2021 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
124. Redacción ECSalud.com. Sanofi anuncia el fracaso de Kevzara como posible tratamiento frente a la Covid-19. [Internet]. ECSalud.com. Disponible en: https://www.consalud.es/ecsalud/internacional/sanofi-anuncia-fracaso-kevezara-tratamiento-frente-covid-19_84614_102.html
125. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouvesshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020;2(7):393-400. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8)
126. Food and Drug Administration. Letter of Authorization: EUA for baricitinib (Olmiant), in combination with remdesivir (Veklury), for the treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Publicado 19 de noviembre 2020 [Consultado 16 enero 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143822/download>
127. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384:795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994
128. Novartis Pharmaceutical. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of Ruxolitinib in Patients With COVID-19 Associated Cytokine Storm (RUXCOVID). [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2020 [Consultado 22 abril 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362137>
129. Novartis Pharmaceutical. Novartis provides update on RUXCOVID study of ruxolitinib for hospitalized patients with COVID-19. [Internet]. Novartis.com. Publicado 14 diciembre 2020. Disponible en: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-ruxcovid-study-ruxolitinib-hospitalized-patients-covid-19>

130. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* [Internet]. 2020;7(1):4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
131. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Adaptive COVID-19 Treatment Trial 3 (ACTT-3) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2020 [Consultado 22 abril 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492475>
132. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011;52(4):447-456. doi: 10.1093/cid/ciq106
133. European Commission. Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use [Internet]. Actualizado 10 marzo 2021 [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organ/docs/guidance_plasma_covid19_en.pdf
134. Food and Drug Administration. Convalescent plasma letter of authorization [Internet]. *Fda.gov*. [Consultado 21 enero 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/141477/download>
135. Food and Drug Administration. EUA 26382: Emergency Use Authorization (EUA) decision memo [Internet]. *Fda.gov*. [Consultado 21 enero 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/141480/download>
136. Mayo Clinic. The convalescent plasma Expanded Access Program for the treatment of COVID-19 [Internet]. *Uscovidplasma.org*. [Consultado 21 enero 2021]. Disponible en: <https://www.uscovidplasma.org/>
137. RECOVERY. Statement from the RECOVERY trial chief investigators, 15 January 2021 [Internet]. *Recoverytrial.net*. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>
138. ISMP-España. Boletín de recomendaciones para la prevención de errores de medicación [Internet]. Publicado en abril 2020 [Consultado 12 febrero 2021]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Boletin%2049%20%28Abril%202020%29.pdf>
139. The Liverpool Drug Interactions Group. COVID-19 Drug Interactions [Internet]. *Covid19-druginteractions.org*. 2021 [Consultado 21 abril 2021]. Disponible en: <https://www.covid19-druginteractions.org/about>
140. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. BOE núm. 307, de 24 de diciembre de 2015, páginas 121923 a 121964. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>
141. Jefatura de Estado. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica

- [Internet]. BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con>
142. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Registro Español de estudios clínicos (REec) [Internet]. Aemps.es. 2021 [Consultado 20 abril 2021]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
143. U.S. National Library of Medicine. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2021 [Consultado 15 abril 2021]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>
144. EU Clinical Trials Reister. Clinical trials for covid [Internet]. 2021 [Consultado 15 abril 2021]. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid>
145. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. BioScience Trends [Internet]. 2020;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047
146. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res [Internet]. 2020;30(3):269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
147. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax [Internet]. 2004;59(3):252-6. doi: 10.1136/thorax.2003.012658

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN ESPAÑA EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Autor: Abad Martínez, Luis **Directores:** Revert Ros, Fernando; Herrero Pons, Julio

Introducción

La pandemia ocasionada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, agente responsable de la COVID-19, ha supuesto un reto sin precedentes para identificar rápidamente fármacos eficaces en su tratamiento. A falta de terapéuticas específicas dirigidas contra el virus, la comunidad científica ha optado por la utilización de medicamentos comercializados para otras indicaciones en el manejo de la enfermedad.

Objetivo

El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general de los medicamentos utilizados en España para el tratamiento de la COVID-19, y que requieren o han requerido condiciones especiales para su utilización según la AEMPS.

Metodología

La información bibliográfica se ha obtenido de las páginas web de organismos oficiales españoles (Ministerio de Sanidad y AEMPS), organismos institucionales extranjeros (OMS, ECDC, FDA, CDC, etc.), las principales guías de tratamiento de la COVID-19 y bases de datos de medicamentos (CIMA y Bot Plus Web). También se ha empleado Pubmed/Medline para obtener la última información disponible sobre los medicamentos revisados.

Conclusiones

- No se han desarrollado nuevos fármacos eficaces que actúen específicamente contra el SARS-CoV-2. Su tratamiento se ha limitado al uso de medicamentos comercializados para otras indicaciones.
- Es necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados que generen nueva evidencia sobre antivirales eficaces para prevenir la replicación viral e inmunomoduladores que frenen la cascada inflamatoria en pacientes graves.

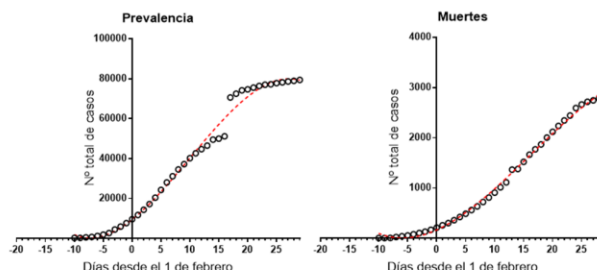


Imagen: Impacto de la transmisión del SARS-CoV-2 en China entre el 21 de enero y el 29 de febrero de 2020 reflejada en prevalencia y mortalidad.

Resultados

- **Cloroquina/ Hidroxicloroquina y Lopinavir/ Ritonavir** han sido descartados como opciones terapéuticas.
- **Remdesivir** está autorizado en España, aunque no ha demostrado aportar beneficios en la supervivencia.
- **Dexametasona** ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes que requieren ventilación mecánica u oxigenoterapia.
- **Tocilizumab, Sarilumab y Baricitinib** siguen siendo objeto de estudio para determinados subgrupos de pacientes.
- Los **Interferones** y el **plasma de convaleciente** no han demostrado disminuir la mortalidad.
- **Anakinra, Ruxolitinib y Siltuximab**, no han recogido suficiente evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados.